VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

АКАДЕМИЯ НАУК СОЮЗА ССР

КЛАССИКИ НАУКИ



И. И. МЕЧНИКОВ

ВОПРОСЫ ИММУНИТЕТА



ИЗБРАННЫЕ ТРУДЫ

РЕДАКЦИЯ, СТАТЬЯ И ПРИМЕЧАНИЯ
ДЕЙСТВИТЕЛЬНОГО ЧЛЕНА
АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР
Л. А. ЗИЛЬБЕРА



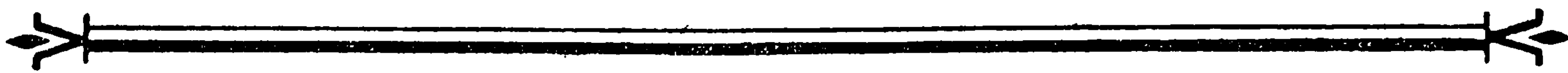
ИЗДАТЕЛЬСТВО АКАДЕМИИ НАУК СССР
1951

Под общей редакцией Комиссии Академии Наук СССР
по изданию научно-популярной литературы
и серии «Итоги и проблемы современной науки».

Председатель Комиссии академик *С. И. ВАВИЛОВ*

Зам. председателя член-корреспондент Академии Наук СССР
П. Ф. ЮДИН


ВОПРОСЫ ИММУНИТЕТА
И.И.МЕЧНИКОВ



О ЦЕЛЕБНЫХ СИЛАХ ОРГАНИЗМА

Приглашенный[1] почтенным председателем комиссии к прочтению сообщения на общем собрании, я решился сказать несколько слов «о целебных силах организма», полагая, что здесь всего удобнее избирать темы не из области отдельных специальностей. а из отделов знания, где соприкасается несколько отраслей его, и притом из отделов, доступных и непосвященной публике. Само собою разумеется, что изложение подобного рода тем сопряжено с многочисленными затруднениями, вследствие чего я заранее прошу извинения у публики, если мне не удастся придать моему сообщению достаточно общедоступный характер, а у врачей — за то, что я, натуралист, не получивший достаточной медицинской подготовки, решаюсь говорить о предмете их компетенции.

Я начну с факта общеизвестного, что болезни переносятся неодинаково различными людьми, что крепкие субъекты нередко подвержены им сильнее слабых, что в большинстве случаев болезнь проходит сама собою. Самостоятельное заживление ран, сращение сломанной кости известно всякому из обыденной жизни. Очень часто вы слышите, что такой-то выздоровел, благодаря его «сильной натуре», причем употребление последнего слова, почти изгнанного из языка, ясно указывает на давность выражаемого понятия. В самом деле, история медицины показывает нам, что с древнейших времен в этой науке установлено было понятие о целебной силе природы, которая предохраняет человека от заболевания и устраняет болезненную причину. Учение это было ясно выражено еще Гиппократом (IV в.), как видно из следующих слов его: «Натуры — болезней врачи.

Природа сама отыскивает пути без размышления; она достигает нужного без указания и учения» (*Haeser*, I, 1875, 148); это положение Гиппократ кладет в основание своей лечебной науки—терапии—и поэтому советует врачу как можно более оберегать целебные силы природы. Особенно при острых лихорадочных болезнях он считает главнейшей обязанностью врача поддерживать телесную силу и, по возможности меньше вмешиваясь в течение болезни, следить за правильным ходом ее и выжидать наступления кризиса. В силу этого он высказал требование, что врач должен «*помогать или, по крайней мере, не вредить*». Продолжатель Гиппократа — Гален (II в.) старался определить несколько ближе природу целебной силы организма. Он считал ее «силой, образующей и питающей тело, регулирующей его отправления и восстановляющей его в случае болезни. Все это производит целебная сила (фюзис) бессознательно, по законам необходимости, при помощи притягательной, удерживающей, изменяющей и изгоняющей силы. Последняя главным образом служит для исцеления, извлечения болезнетворных веществ» (*Haeser*, I, 371). Гален, подобно своему великому предшественнику, советует также по возможности воздерживаться от вмешательства и предоставлять полную свободу целебной силе природы.

Это основное положение гиппократовской терапии прошло через целый ряд столетий и сохранилось отчасти и до наших дней. В начале новых времен оно нашло горячего приверженца в Парацельзе (XVI в.), который ссылается на полное заживление запущенных ран без всякого участия врача (*Haeser*, II, 1881, 95). Только в случаях, когда целебная сила природы оказывается явно несостоятельной, врач должен выступить из своего выжидательного положения и вмешаться в дело. Но и тут он должен употреблять средства — с целью вызвать целебную силу природы из дремоты. Еще больше проникся Сиденгам (XVII в.) принципом целебной силы, который он положил в основание своего учения об острых и хронических болезнях и о болезненном сложении. Но, вообразив, что главная причина

болезней и помеха успешному влиянию целебной силы заключена в крови и именно в «воспалении ее», он пришел к выводу о необходимости самых энергичных кровопусканий, противореча в этом большинству других исследователей гиппократовской терапии и самому Гиппократу. Не имея возможности распространяться здесь подробнее о целом ряде других поклонников теории целебной силы природы, не могу не остановиться на одну минуту на баварском враче Штале (XVII—XVIII вв.), который эту силу прямо называл «душою» или «природою». Признавая за ней неоцененные заслуги в деле исцеления, он допускал, однакоже, способность «души» заблуждаться, обвинял ее нередко в лености и трусости и приписывал ей различные неудачные попытки к исцелению, выражающиеся, например, в эпилептических припадках.

Перефразированное на разные лады, гиппократовское учение вело нередко к крайностям и, по обыкновению, вызвало реакцию, выразителем которой явился в прошлом столетии знаменитый шотландский врач Броун. Вообще говоря, хотя принцип целебной силы природы пережил это и последующие противодействия, но он был оттиснут на задний план иным характером общего направления медицины. Выросшая на почве практики, явившаяся сначала в виде терапии, врачебная наука вскоре сосредоточилась главным образом на болезненных явлениях. Изучение процессов, представляемых больным организмом, а впоследствии основанное на нем искусство определять болезни, а также наука об изменениях больных органов заняли господствующее положение в медицине. Для того, чтобы понять болезнь, сумму ее проявлений старались заключить в одну общую рамку, представить ее как нечто цельное, единое. Первоначальный дуализм, два начала болезни, болезнетворное и целебное, стал более и более сглаживаться. Долгое время не только гиппократовский принцип терапии, но и учение о причинах болезней оставалось без дальнейшей разработки, и только последнее двадцатипятилетие пролило на этот вопрос блестящий свет. Я имею в виду учение о бактериях, уже успевшее

составить эпоху в медицине и поэтому слишком известное всякому врачу. Так как оно важно не только само по себе, но является необходимым введением к изучению целебных сил, то я, в интересах лиц непосвященных, должен сказать несколько слов о нем. История этиологии, т. е. науки о причинах болезней, представляет бесспорно одну из лучших страниц в летописи завоеваний человеческого ума.

И в наше время существует много народов, убежденных, что болезни являются продуктом злых духов, которые в той или иной форме проникают в тело, из которого могут быть извлечены лишь при посредстве религиозно-магических чародейств. По мнению индейцев Северной Америки, болезнетворные духи облекаются в форму различных зверей, вследствие чего основным правилом их терапии служат средства к изгнанию соответствующего животного. Готтентоты представляют себе злых духов в виде змей, для извлечения которых прибегают к разрезам больных частей тела (*Müller*. Allg. Ethnogr., 90, 253). Во времена более отдаленные подобные представления были распространены в несравненно большей степени. Знаменитый защитник христианства Тертулиан (II—III вв.) был убежден, что злые духи, под властью сатаны, их князя, производят болезни и другие бедствия. Духи эти, по его мнению, «легки и подвижны, как птицы, и потому знают все, что происходит на земле; они живут в воздухе и потому могут подсмотреть, что делается на небе...» «Они ложно исцеляют болезни, потому что, овладев телом человека, они производят в нем какую-нибудь болезнь, и затем, предписав употреблять какое-нибудь средство, перестают его мучить, а люди думают, что произошло исцеление». Врачами древности учение о болезнетворных духах было отвергнуто, они искали причину болезней в видимых космических и метеорологических явлениях, предполагая какую-то таинственную связь между ними и болезненными процессами. Даже Гален, один из главнейших основателей медицины, упорно утверждал, что существуют легкие и тяжелые дни и что ход болезни существенно зависит от относительного положения

луны к добрым и злым планетам. До нашего времени еще сохранилось суеверное убеждение в болезнетворном влиянии комет, и я живо припоминаю жуткое чувство, охватившее меня при появлении кометы 1858 г. С звездного неба этиологи спустились в область теллургических и метеорологических явлений, искали причин болезней в вулканических извержениях, землетрясениях, грозах, наконец, в резких переменах температуры.

Весьма часто и в прежние времена к числу болезнетворных причин присоединяли различные организмы, живой контагий, который представляли себе в виде микроскопических насекомых, летающих в воздухе. Но даже значительные успехи в наших сведениях о чужеядных животных человека мало подвинули вперед общий вопрос о живом контагие. Существенный шаг вперед был сделан ботаниками, доказавшими, что болезнь картофеля, злаков и других культурных растений действительно производится грибами. Имея возможность исследовать вопрос с точностью, почти недоступной в области медицины, ботаники раз навсегда установили как факт, что растения, прежде вполне здоровые и сильные, могут заболевать вследствие внедрения в тело и размножения там грибов и других паразитических организмов. Вывод этот был распространен вскоре на низших животных. Ботаниками же было доказано, что некоторые болезни шелковичных червей сопровождаются развитием в них грибков, которые являются не вследствие прежде бывшей болезни, а сами производят ее. После того как это учение было строго установлено в области науки о растениях и насекомых, оно перешло и в сферу настоящей медицины. Прежние находки грибовидных организмов в больных органах стали объяснять с новой точки зрения, и после ряда труднейших и блестящих исследований было, наконец, доказано, что и многие из человеческих болезней производятся мельчайшими грибками — бактериями или скицофитами. Правда, такую причину допустили лишь относительно так называемых инфекционных болезней, как, например, сибирской язвы, заражения крови и пр., но с каждым годом в область этих болезней стали переносить многие, не

считавшиеся прежде инфекционными, как, например, чахотка, эндокардит и пр. Оказалось, таким образом, что летающие в воздухе тертулиановские духи могут быть видимы под микроскопом.

Борьба венца творения с этими представителями низшего органического мира оказалась в высшей степени затруднительной. Точными исследованиями было доказано, что семена бактерий в высшей степени распространены и что они обладают живучестью, неслыханной для других организмов (например, семена некоторых не умирают в кипятке, если их кипятить менее часу, и безнаказанно проходят через серную кислоту и едкое кали). Кроме того, в последнее время становится все более и более вероятным, что бактерии, обыкновенно совершенно безвредные, могут при некоторых условиях перерождаться в крайне болезнетворные. При всех этих условиях не только наука об исцелении болезней, но и о предотвращении их была поставлена в величайшее затруднение. В тех случаях, когда находящиеся в воздухе споры бактерий проникают в организм через открытые раны, препятствие доступу их оказывается делом сравнительно легким. Таким образом, теперь, по примеру Листера, удается во многих случаях предотвратить заражение крови посредством соответственного содержания и перевязки ран. Но как быть в тех случаях, когда бактерии проходят через легочную рану или вообще проникают в организм через дыхательные пути? Затруднения с этих сторон навели Пастера на мысль воспользоваться явлением, замеченным по отношению к некоторым инфекционным болезням, но до сих пор еще научно не объясненным. Известно, что лица, перенесшие корь, оспу, брюшной тиф и некоторые другие болезни, получают способность не заражаться ими вторично. На основании этого, подобно предохранению от оспы прививкой более слабой коровьей оспы, Пастер ослабляет болезнетворное действие некоторых бактерий и, прививая их организму, защищает его от заболевания более тяжелой натуральной формой. Всему миру известны блестящие исследования этого ученого о предохранительной прививке

сибирской язвы и так называемой куриной холеры. Казалось, одно время, что предохранительными прививками можно обеспечиться чуть ли не от всех инфекционных болезней. Направленные в эту область исследования показали, однакоже, что некоторые из таких болезней, как, например, гнилостное заражение крови (мышиная септицемия), возвратная горячка и др., не утрачивают способности возвращаться по нескольку раз. Подобные результаты должны были заставить ученых искать еще новых путей для борьбы с бактериями.

Указанные выше свойства бактерий не раз уже наводили на мысль, что, по всей вероятности, организм человека и животных обладает какою-то способностью бороться с ними, так как иначе весь род человеческий давно уже должен был бы вымереть. Ввиду этого пришлось вспомнить о гиппократовском принципе общей терапии с целью уяснить себе характер борьбы с бактериями и воспользоваться целебными силами природы. Вопрос этот прямее всех был поставлен мюнхенской школой, которая, однакоже, нашла факты, касающиеся его, чрезвычайно плохо подготовленными. Общая терапия настоящего времени почти совсем покинула гиппократовскую фюзис, и вы редко где встретите теперь трактат о ней. В некоторых учебниках, правда, упоминается о ней мимоходом и крайне неохотно. В таких обширных энциклопедиях, как, например, «Nouveau Dictionnaire» или «Eulenburg Realencyclopädie», уже ничего не говорится о ней. В последней в том месте, где нужно было бы говорить о «Heilkraft», стоит «Heilgymnastik». Исключением здесь является Вирхов, который в 1875 г. резюмировал современное положение вопроса. С точки зрения своей целлюлярной патологии, он полагает, что вместо прежней единой целебной силы их существует в организме множество и что они сидят в тканях. Дальнейшего определения их он дать не может[2]. Представитель мюнхенской школы Нэгели жалуется на недостаток эмпирического материала об этих целебных силах тканей. Он представляет себе, что между бактериями и клетками тканей существует конкуренция из-за жидкой пищи: одержит верх

та из борющихся сторон, которая притянет большее количество питательных соков из крови.

Представивши краткий очерк вопроса о целебных силах организма, указавши на важность его разрешения для целей терапии и на недостаточную разработку его в области медицины попробуем, нельзя ли несколько подвинуть дело, посмотрев на него с точки зрения теории развития. Мне нет надобности долго останавливаться на доказательстве того, что не с человека и высших животных начались инфекционные болезни. Им, как мы видели, подвержены и растения, и низшие животные, и притом не только домашние, но и дикие. В настоящее время собрано достаточно данных об эпидемиях у корненожек, ракообразных, насекомых и пр. Болезнетворные бактерии заведомо водились еще во времена каменноугольной формации, от которой сохранились пораженные ими корни хвойных деревьев. С тех пор, несмотря на присутствие бактерий и отсутствие карболки и других дезинфекций, успели развиться богатейшие флоры и фауны и появиться человек. Если мы, таким образом, видим, что борьба между организмами и поражающими их бактериями имеет позади себя целую историю, то естественно спросить, не сохранились ли какие-нибудь следы этого длинного процесса. Если сравнительная анатомия показывает нам такое множество приспособлений с целью нападения и защиты от более крупных организмов, то, быть может, она даст нам какие-нибудь сведения и относительно интересующей нас борьбы между микроскопическими паразитами и задеваемыми ими тканями. Каким же образом противодействуют растения и животные нашествию сильных в борьбе и вездесущих бактерий? На этот общий вопрос можно, я думаю, дать следующий ответ: животные обезвреживают бактерии тем, что съедают и переваривают их.

В гниющих веществах, переполненных разнородными бактериями, мы обыкновенно встречаем амеб и других простейших животных, которые не только не боятся гнилостного заражения, но процветают, поедая массы бактерий. Удобство этих одноклеточных корненожек и инфузорий заключается в том, что

они целиком состоят из вещества, способного есть и переваривать; на какую бы часть тела их ни попала бактерия, она везде будет задержана и съедена. Низшие животные вообще отличаются тем, что весьма значительная часть их организма способна поедать мелкие вещества. Так, например, у полипов, некоторых медуз почти вся сумма внутренних органов, выстланных толстой оболочкой, обладает этой способностью. У некоторых, кроме того, появляются специальные органы, назначенные для поедания тел, могущих послужить причиной возникновения болезней. Так, например, у одних гидрополипов, образующих перистые колонии и оттого называемых плумулариями, находится множество особенных отростков, тщательно поедающих все попадающие на колонию посторонние тела; в случае смерти какого-нибудь члена колонии эти же органы съедают мертвые клетки трупа, не давая, таким образом, повода к развитию бактерий и устраняя тем гнилостное заражение колонии. Укажу вам еще на один пример. Употребляющееся в последнее время в медицине вливание соленой воды в кровь больных с незапамятных времен составляет одно из свойств организма так называемых мягкотелых животных[3]. Но в то время когда врач перед вливанием непременно должен дезинфицировать воду, мягкотелые, которых я имею в виду, имеют для этой цели в органе, насасывающем воду, особые прожорливые клетки, которые съедают мелкие вещества, находящиеся в воде (разумеется, и бактерий), и таким образом предохраняют кровь от заражения.

Учеными, занимающимися вопросом о заражении бактериями человека и высших животных, уже было обращено внимание на факт, что, несмотря на то, что мы ежедневно проглатываем огромное их количество с питьем и пищей и несмотря на то, что некоторые из них приспособились к жизни в нашем кишечном канале, тем не менее мы имеем весьма мало шансов заразиться ими этим путем. Вспомним, что некоторые дикие народы едят пищу часто сильно загнившую, что гнилой сыр, в котором недостатка в бактериях нет, составляет предмет лакомства, и что, несмотря на это, употребление такой пищи не влечет за собою

в большинстве случаев пагубных последствий. Очевидно, что кислый желудочный сок частью убивает бактерий, частью же значительно ослабляет их. Если бы все внутренности человека были одеты пищеварительной оболочкой, как у медуз или полипов, то нужно думать, что борьба с бактериями оказалась бы гораздо менее затруднительной. Органом, через который чаще всего происходит заражение, считаются легкие. Вместе с входящим в них воздухом вносятся многочисленные споры бактерий, доступ которых в организм здесь легче, чем где-либо в другом месте. Через промежутки между клетками легочных пузырьков бактерии могут входить в тончайшие каналы и отсюда распространяться в ткани и кровь. Известно, что при вдыхании угольной пыли большое количество ее отлагается в стенках легких, так что последние принимают черную окраску; часть же пыли проникает в кровь и откладывается в столь скрытых органах, как печень, селезенка и почка. Если принять во внимание, что в окружающем воздухе находится огромное количество бактерий, между которыми констатированы и несомненно болезнетворные, что через наши легкие проходит ежедневно весьма значительное количество воздуха (12 000 к. с. в час), то станет ясным, что мы ежечасно, чуть не ежеминутно вдыхаем в себя вредные споры. Для устранения их организм наш снабжен множеством клеток, способных поедать и обезвреживать эти споры. Клетки[4] сами во многих отношениях напоминают простейших животных и потому с давних пор называются амебовидными. Они выдвигают отростки наподобие амеб и, так же как и последние, способны есть и переваривать твердую пищу. В огромном количестве они живут в крови, известные под именем бесцветных или белых кровяных телец, а также во всевозможных органах, где их описали под названием клеток соединительной ткани. Проникнут ли бактерии и их споры через легочные пузырьки, стенку кишечного канала или пораненное место кожи, везде они рискуют быть захваченными подвижными клетками, способными их уничтожить, т. е. съесть и переварить, и, разумеется, не всегда выполняющими это.

Мы видим, таким образом, что у человека и вообще у огромного большинства многоклеточных животных, помимо пищеварительного канала, существует еще целая система органов целебного пищеварения. В этой системе громадную роль играет способность некоторых клеток к внутриклеточному пищеварению. У многих животных, как, например, ракообразные, насекомые, система эта исчерпывается бесцветными кровяными телами; у позвоночных же, за немногими исключениями, она представляет дальнейшую ступень прогресса. Можно высказать в виде предположения, в виде дедуктивного вывода, что центральным органом целебной пищеварительной системы является селезенка. С давних пор известно, что орган этот служит главным центром, к которому устремляются бесцветные кровяные тела, обремененные неудобоваримой или трудноваримой пищей. Нынешний итальянский министр народного просвещения Бачелли доказал присутствие в селезенке вещества, сильно переваривающего белковые вещества, что еще более подтверждает предположение о пищеварительной роли этого органа. То обстоятельство, что животные могут жить без селезенки, не доказывает бесполезности ее, а указывает еще более на то, что деятельность ее проявляется в экстренных случаях, а именно при инфекционном заражении. В то время как физиология отодвинула селезенку на задний план, не имея возможности определить ее назначение, врачи с давних пор заметили, что увеличение ее служит хорошим и иногда очень ранним указанием на существование инфекционной болезни. В увеличенной селезенке было прямо найдено огромное количество бактерий, заключенных в бесцветные кровяные тела. Кроме селезенки, к системе целебных органов позвоночных нужно еще отнести лимфатические железы и костный мозг. Отчасти сходную роль выполняют и некоторые другие железистые органы, как, например, печень и почки. Как селезенка, так и система лимфатических желез не существует у беспозвоночных; обе они должны быть рассматриваемы как усовершенствование организации в борьбе с вредными влияниями. Низшие рыбы еще не имеют их; в ряду

же позвоночных замечается вообще прогресс в развитии этих органов противодействия.

Поскольку мы говорим о болезнях, причиняемых бактериями, т. е. микроскопическими твердыми телами, постольку и целебные силы организма являются в виде свойств блуждающих клеток есть и переваривать этих паразитов. Не имея возможности распространяться здесь о подробностях устройства и истории развития целебной системы, я укажу лишь на общий результат, что она вместе с пищеварительной системой в тесном смысле развилась из одной общей основы. То, что у низших животных, например губок, составляет общую массу пищеварительных клеток, у других более высших животных распадается на две отдельные группы: на обыкновенные органы пищеварения и на систему, так сказать, медицинского, или терапевтического (пожалуй, профилактического), пищеварения.

Сводя целебные силы организма к процессам внутриклеточного пищеварения, мы, быть может, получим со временем возможность дать сколько-нибудь более полное объяснение явлениям, добытым чисто эмпирическим путем. Быть может, окажется, что крепкие субъекты, подверженные некоторым инфекционным болезням более, чем слабые, отличаются меньшим развитием селезенки и других органов целебного противодействия. Явление предохранительной прививки, быть может, также сведут к особенностям пищеварительной способности целебных клеток, способности, которая, как мы знаем по опыту, подвержена чрезвычайным, до каприза доходящим индивидуальным колебаниям.



О ГРИБКОВОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ДАФНИЙ

МАТЕРИАЛЫ К УЧЕНИЮ О БОРЬБЕ ФАГОЦИТОВ ПРОТИВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ БОЛЕЗНЕЙ

Повсюду[5] встречающиеся водяные блохи, или дафнии, являются удобным объектом для исследования некоторых патологических процессов, изучение которых может пролить свет на основные проблемы медицинской науки. Несмотря на то, что ракообразные мало пригодны для экспериментов в связи с их маленькими размерами и хрупкостью, они все же представляют большой интерес при исследовании тех болезней, которым они подвержены. Небольшие размеры и прозрачное тело этих животных дают возможность наблюдать их непрерывно, без всякого для них вреда в течение нескольких часов и даже дней.

Многие исследователи наблюдали, что в теле дафний нередко находят разных паразитов, относящихся к самым низшим растительным или животным группам. Так, Лейдиг * насчитывает по меньшей мере 6 болезней дафний, которые вызываются кокцидиями (псороспермиями), грегариноподобными существами и грибками. Некоторые из этих болезней наблюдались в последнее время Клаусом ** и Вейсманом ***, но не были ими глубже изучены.

Болезнь, вызываемая почкующимся грибком, которую я хочу описать в настоящей статье, насколько мне известно,

* Naturgeschichte der Daphnien, 1860, стр. 78.

** Zeitschr. f. wiss. Zool., т. XXVII 1876, стр. 388.

*** Beiträge zur Naturgeschichte der Daphnien. Zeitschr. f wiss. Zool. т. XXXIII, стр. 188.

ником не наблюдалась. Мне самому эта болезнь была еще совершенно неизвестна два года тому назад, когда я исследовал «пебрину»* дафний. Впервые я наблюдал ее осенью прошлого года в одном аквариуме, где многочисленные Valissneria и *Daphnia magna* составляли почти всю флору и фауну. Среди дафний мое внимание привлекли некоторые экземпляры белого цвета, и я счел их больными пебриной, однако микроскопическое исследование показало. что мы имеем дело с другим заболеванием. Вся полость тела этих дафний была наполнена массовыми скоплениями клеток, которые оказались различными стадиями одного и того же вида грибка. Этот вид, который я хочу ввести в науку под названием *Monospora bicuspidata*, является настоящим дрожжевым грибком, образующим конидии и аскусы, которые служат местом образования и сохранения спор.

Простые конидии имеют форму овальных, прямых (рис. 1, 2) или слегка изогнутых (рис. 3) слабоокрашенных клеток, которые аналогичны соответствующим образованиям многих других дрожжевых грибков. Они размножаются почкованием, которое начинается с образования очень маленьких пуговчатых отростков. После того как почка достигает конечных размеров, подобных размерам родительской клетки, она отпадает или же остается связанной с родительской клеткой; в последнем случае образуются целые колонии (рис. 11) дрожжей, в которых конидии весьма слабо между собой связаны. При расщипывании больных дафний конидии легко выпадают из этих колоний. В большинстве случаев почкование происходит на одном конце конидии; в виде исключения почки образуются и по сторонам последней, причем удлиненная конидия обнаруживает

* Пользуюсь случаем, чтобы подчеркнуть что пебрина ни в коем случае не является грибковой болезнью. Мои исследования подтверждают данные Корнелия и Лейдига, по которым паразиты пебрины являются псороспермием. Они состоят из амебовидных, впоследствии лопастных образований, в которых образуются споры эндогенным путем. Я надеюсь сообщить об этой болезни в другой раз подробнее.

соответствующее коленчатое искривление (рис. 10, 12, 13). Иногда я встречал перешнурованные клетки, как будто подготовленные для поперечного деления (рис. 7); однако мне ни разу не удавалось его констатировать. Отделившиеся конидии удлиняются во много раз, причем их овальная форма превращается в палочковидную (рис. 14, 15). При дальнейшем росте они принимают характерную булавовидную форму и начинают образовывать споры. Внутри более широкого конца конидии возникает утолщение (рис. 17), которое постепенно расширяется по направлению к более узкому полюсу, так что в конце концов внутри клетки, превратившейся в аскус, образуется игловидная спора. Следует отметить, что возле конца споры, лежащего в более широком отрезке аскуса, всегда имеется маленькое зернышко, которое прилегает вплотную к споре или расположено в некотором отдалении от нее (рис. 18, 19).

Из вышеизложенной характеристики паразита видно, что последний имеет сходство с обыкновенными дрожжевыми грибками. Однако этим не определяется его место в системе грибков. Мы уже знаем из исследований Брефельда*, что дрожжевые формы могут представлять собой стадии развития разных грибов (Ustilagineae, Tremellinae и т. д.). По образованию аскоспор наша форма больше всего приближается к Saccharomycetes в понимании Рисса, но я думаю, что она должна быть отнесена к специальной родовой группе, так как, помимо иного образа существования (которому не приписывается большого значения), она отличается также своеобразной игольчатой формой аскоспор. Следует подчеркнуть, что другие дрожжевые грибки также иногда образуют по одной споре аскуса, что Рисс ** наблюдал у Saccharomycetes и *Pastoriana mycoderma*, но этот факт не является правилом, между тем как в тысячах аскусов Monospora я никогда не встречал больше одной споры.

---

* Bothanische Untersuchungen über Hetenpilze, Leipzig, 1883.

** Botanische Untersuchungen über Alcoholgährungspilze, Leipzig, 1870, стр. 63, табл. II рис. 13.

Дрожжевые формы других паразитических грибков отличаются от Monospora тем, что они не образуют аскоспор, на основании чего и не может быть признано их близкое родство с настоящими дрожжевыми грибками. Исключение составляет найденная Бютчли* свободно живущая форма *Tylenchus pellucidus*, которая также образует палочковидные аскоспоры. Ее сходство с паразитом дафний так велико, что я склоняюсь к тому, чтобы отнести грибки Tylenchus к Monospora.

Все описанные мною стадии Monospora обнаруживаются в полости тела больших дафний. В более ранние периоды заболевания встречаются только почкующиеся конидии, позднее преобладают аскоспоры. Несмотря на многократные попытки, мне до сих пор не удалось культивировать этот грибок в искусственной среде. В качестве питательной среды я пользовался подкисленным мясным бульоном, апельсинным соком и т. д.

В организме дафний, погибших от грибкового заболевания, находятся большие количества спор, заключенных внутри аскусов; эти споры заглатываются после гибели дафний здоровыми индивидуумами, так как аскусы в воде не лопаются, а свободные споры часто находятся в пищеварительном канале; можно предположить, что этот процесс освобождения спор происходит под влиянием желудочного сока водяных блох. Под влиянием перистальтики заостренные на обоих концах споры (откуда видовое название bicuspidata) проникают в стенку кишечника и в полость тела животного. Нередко удается наблюдать споры, только частично проникшие в полость тела, в то время как бóльшая часть их остается скрытой в стенке или полости кишечника (рис. 25, 32, 33). Однако, как только часть споры проникает в полость тела, на нее сразу же нападают кровяные тельца, чтобы начать борьбу с пришельцем** (рис. 25).

* Studien über die ersten Entwicklungsvorgänge der Eizelle etc., Frankfurt, 1876, стр. 148, табл. XIV, рис. 8.

** Едва ли мне нужно указывать, что у дафний, как вообще у беспозвоночных, кровяные тельца представляют собой бесцветные амебовидные клетки, способные к поглощению твердых тел. Они циркулируют в системе

Кровяные клетки настолько прочно прикрепляются к споре, что только редко уносятся током крови (рис. 26); в этом случае они замещаются другими кровяными тельцами, так что в конце концов спора более или менее полностью ими окружается. Часто споры целиком проникают в полость тела, где они еще скорее делаются добычей кровяных телец. Количество телец, скапливающихся вокруг одной споры, бывает очень различно, как это видно из рис. 27, 28, 29, 32 и 34.

Когда в полости тела несколько спор находятся рядом, то вокруг них образуется такое скопление кровяных клеток, что все в целом представляет настоящую картину воспаления (рис. 30), поскольку таковое возможно у животного, лишенного кровеносных сосудов *. Скопившиеся вокруг споры кровяные тельца не всегда сохраняют самостоятельность, так как иногда они соединяются в более или менее объемистый плазмодий (так называемую гигантскую клетку, рис. 31).

Хотя споры могут проникать в полость тела из всех частей средней кишки (исключая роговидные слепые мешочки), все же это по преимуществу происходит из двух ее изгибов, находящихся в самом начале так называемого «желудка» — в брюшке.

Много, большей частью неизмененных, спор можно найти в содержимом кишечника и в выделениях, что указывает на возможность для спор без ущерба переносить влияние желудочного сока.

После того как спора некоторое время находилась среди кровяных телец, она начинает претерпевать изменения. Вначале она утолщается, приобретает светложелтую окраску и зубчатые контуры (рис. 35). Затем во многих местах образуются шаровидные или неправильной формы (рис. 38—40) выпячивания желто-коричневого цвета, в то время как остальная

лакун и приводятся в движение трубчатым сердцем; кровеносные сосуды у дафний отсутствуют, если не считать короткой выводной трубки, которую некоторые авторы считают аортой.

* См. также мою работу о внутриклеточном переваривании в «Arbeiten d. Zool. Inst. zu Wien», т. V, 1883 вып. 2.

часть палочковидной споры остается более светлой и желтой; наконец, вся спора распадается на неправильные желто-коричневые, темнокоричневые и почти черные большие и малые зерна (рис. 41, 42), происхождение которых из прежних изящных спор может быть установлено только благодаря знанию всех переходных форм. Между тем кровяные тельца, слившиеся в мелкозернистый бледный плазмодий, еще сохраняют способность производить амебовидные движения (рис. 35—42). Иногда в определенных местах тела дафний находят много таких плазмодиев, отличающихся наличием в них зерен.

Таким образом, наблюдения на дафниях подтверждают высказанную многими исследователями и поддерживаемую мною точку зрения об образовании так называемых гигантских клеток путем слияния амебоидных клеток вокруг инородных тел[6].

Я считаю себя вправе утверждать, что вышеописанные изменения, претерпеваемые спорами, являются результатом воздействия кровяных телец еще по следующим причинам. Если спора на длительное время застревает в кишечной стенке и только в остальной своей части окружена кровяными тельцами, то только эта часть подвергается регрессивному превращению и конечному распаду, между тем как отрезок, оставшийся в кишечной стенке, полностью сохраняет свое нормальное состояние (рис. 36, 37). Такие примеры встречаются так часто, что невозможно сомневаться в их закономерности. Следующим доказательством является наблюдение над спорами, которые частично пробили себе путь наружу (рис. 43) или в грудную полость, а в другой своей части окружены кровяными тельцами; и в этом случае изменяется только последняя часть споры. Попутно я хочу отметить, что нередко целые, еще неизмененные или уже немного поврежденные споры выбираются через стенку тела дафнии наружу.

Из сказанного видно, что споры паразита, попавшие в полость тела, подвергаются нападению со стороны кровяных телец и убиваются и разрушаются, по всей вероятности, при помощи

какого-то жидкого секрета. Другими словами, кровяные тельца играют роль защитников организма от инфекции. Однако не всегда так бывает. В случаях, когда в полость тела дафний проникает слишком большое количество спор, например, в случае, изображенном на рис. 32, или когда одна или несколько спор остаются нетронутыми кровяными тельцами, животное заболевает. Оставшаяся свободной спора начинает прорастать; с одной ее стороны появляется небольшой вырост наподобие бугорка (рис. 44), который вскоре обращается в круглую почку (рис. 45); последняя превращается в овальную конидию и отпадает от бугорка или же остается с ним связанной. Затем образуются последовательно еще несколько конидий, которые иногда составляют цепочки (рис. 48). Первая почка в отдельных случаях сохраняет свои первоначально незначительные размеры, в других же случаях она вырастает в длинный стеригмоподобный отросток (рис. 46—48), который в виде исключения может быть длиннее всей споры.

Таким путем возникают овальные конидии, которые вскоре начинают почковаться и этим самым все более инфицируют организм дафнии Кровяным потоком конидии разносятся по всей полости тела и концентрируются в тех местах, где кровь циркулирует медленнее, а именно в передней части головы и в задней части мантийной полости, а также возле хвостового придатка; в этих местах образуются целые кучи этих клеток. Кровяные тельца не остаются пассивными к вторжению конидий, которых они захватывают, чтобы затем убить внутри своего тела. Так как эти процессы легче наблюдать, чем борьбу фагоцитов с бактериями, я разрешу себе подольше задержаться на описании моих исследований.

Чтобы получить надежные и точные результаты, необходимо в течение ряда часов наблюдать один и тот же объект. Тогда можно увидеть, что кровяные тельца действительно поглощают конидии, причем этот процесс иногда совершается очень быстро, а иногда очень медленно. Очень удобными для наблюдения являются парные конидии, из которых одна клетка уже

поглощена, а другая еще свободна (рис. 60), но через некоторое время также постепенно обволакивается протоплазмой кровяного тельца (рис. 61). Если конидия уже приобрела палочковидную форму, кровяное тельце распластывается вокруг нее, отчего в конечном итоге возникают своеобразные, часто встречаемые веретенообразные клетки (рис. 64—66). Более длинные конидии часто подвергаются нападению двух или более кровяных телец (рис. 62), что описано выше для спор. Количество конидий, поглощаемых одной кровяной клеткой, очень различно: обычно в каждой клетке находят только одну парную конидию, в некоторых случаях могут быть заглотаны три конидии и больше (рис. 59, 63).

Кровяное тельце, которое, благодаря своей подвижности, обволакивает и поглощает паразитические конидии, сохраняет свою подвижность и после этого акта, как это видно из сравнения рисунков, сделанных с одного и того же кровяного тельца с интервалами в 10 минут (рис. 49—52). Иногда кровяные клетки с заключенными внутри них конидиями сливаются в маленькие плазмодии (рис. 57) с несколькими паразитами.

Поглощенные конидии не сохраняются внутри кровяных клеток. Они регулярно уничтожаются, причем контуры их становятся более резко очерченными, а размеры уменьшаются (рис. 49—57). Чтобы полнее убедиться в правильности своих наблюдений, я в течение ряда часов изучал конидий, которые были поглощены в стадии почкования; ни разу я не мог отметить продолжения этого процесса внутри кровяного тельца. На рис. 68—71 изображена кровяная клетка, в которой была найдена почкующаяся конидия. Между стадиями на рис. 68—71 прошло $3^3/_4$ часа, в течение которых почка конидий совершенно не изменилась, между тем как обе свободные непоглощенные конидии *c* и *d* за это время образовали новые почки. Если несомненно, что поглощенные конидии мертвы, то этим еще не доказано, что они были поглощены в живом состоянии. Хотя мало вероятно, чтобы почкующаяся конидия сама погибла, все же я имею возможность сослаться на свои непосредственные наблюдения,

доказывающие способность кровяных телец заглатывать живые клетки грибков. Так, конидии, изображенные на рис. 58, 66 представляют собой образования совсем нормального вида; грибковые клетки, которые можно было бы принять за мертвые (резкие контуры или по другим признакам), я видел только внутри фагоцитов. Неправильно было бы также утверждать, что споры, окруженные кровяными клетками, уже раньше были мертвы и неспособны к прорастанию и что фагоциты вообще не способны заглатывать живые споры грибков и конидий. Если нужно согласиться с тем, что среди грибковых спор всегда бывают такие, которые по неизвестным причинам не прорастают, то каждый, культивировавший грибки, знает, что процент таких спор очень мал по сравнению с теми, которые в теле дафнии окружаются фагоцитами и претерпевают изменения.

Кроме того, по моим наблюдениям, прорастающие споры также поглощаются кровяными тельцами. На рис. 33 я изобразил спору, которая подверглась нападению кровяной клетки уже после образования стеригмоподобного бугорка; при этом сам росток еще не был окружен протоплазмой.

Таким образом, мы приходим к заключению, что кровяные тельца действительно в состоянии справиться с живыми клетками грибков или спорами. Однако в то время как последние претерпевают вышеописанные регрессивные изменения, поглощенные конидии не обнаруживают подобных изменений; вместо этого они становятся тонкими и более светопреломляющими. Часто вокруг них образуются обширные вакуоли (рис. 55), очень похожие на те, которые возникают в теле простейших вокруг пищи. Различия в изменениях конидий и спор можно объяснить разными свойствами клеточных мембран.

Если, с одной стороны, твердо установлено, что конидии преследуются кровяными клетками, то, с другой стороны, не подлежит сомнению, что последние также разрушаются под влиянием паразитов. Так, например, я видел несколько раз, как нажравшееся кровяное тельце распадалось на много частей, причем конидии высвобождались из клеточного тела (рис. 67).

Я мог также часто наблюдать, что кровяные тельца в соседстве с многочисленными грибковыми клетками постепенно растворялись и полностью исчезали; это указывает на то, что конидии выделяют какую-то жидкость, вредную для кровяных телец. Последнее предположение кажется тем более вероятным, что известно ядовитое действие обыкновенных дрожжевых грибков на некоторых животных. Кучки конидий могут растворить и те кровяные тельца, которые прежде скопились вокруг одной споры, как это изображено на рис. 73. Здесь мы видим в центре сильно измененную спору, вокруг которой находятся остатки кровяных телец и несколько почкующихся и удлиненных конидий.

Чем дальше развивается болезнь, тем в большей степени увеличивается и число растворимых кровяных телец. К тому времени, когда дафния содержит значительное количество зрелых спор, в ней совсем уже не остается кровяных телец или их очень мало *.

Помимо кровяных телец, только изолированные соединительнотканные клетки дафний играют роль фагоцитов (пожирающих клетки). Они ведут себя так же, как и кровяные тельца и пожирают клетки грибков (рис. 74); они также растворяются конидиями, и в дальнейших стадиях болезни все фагоциты исчезают из тела дафнии. Другие тканевые элементы не терпят таких потерь: часто можно видеть большое число конидий в сердечной мышце, между тем сокращения сердца продолжаются непрерывно; тончайшие волоконца в мантии также внешне остаются совершенно неизмененными.

Если дафния заболевает, т. е. если в ней показались конидии, то она, согласно моим наблюдениям, обречена на неминуемую гибель. В последнем периоде болезни, когда уже образо-

* Новообразования кровяных телец или их деления я не мог отметить ни разу в течение всей болезни дафний. Следует, однако, указать, что наблюдение над ядрами этих клеток настолько затруднено, что нельзя придавать решающего значения этим отрицательным данным.

валось много спор, она принимает диффузную молочно-белую окраску; движения при этом остаются такими же быстрыми, как у нормального животного, и сердце также, повидимому, нормально сокращается, хотя оно часто переполнено спорами. Питание у больных дафний происходит еще в последние дни жизни. Вся болезнь продолжается немного больше 2 недель; одна молодая дафния, изолированная мной в самом начале образования конидий, погибла на 16-й день.

Нередко бывает, что грибковое заболевание у одного и того же индивидуума соединяется с пебриной; при этом оба заболевания не обнаруживают никаких отклонений от своего обычного течения.

Из вышеизложенного видно, что инфекция и заболевание дафний сводятся к борьбе двух живых существ — клеток паразита и фагоцитов. Первые представляют собой низкоорганизованные одноклеточные растения; фагоциты являются примитивными тканевыми элементами, обнаруживающими наибольшее сходство с простейшими организмами (амебами, корненожками и т. д.). Фагоциты, обладающие способностью к внутриклеточному пищеварению, оказываются благодаря этому истребителями паразитов и носителями целебных сил природы, которые Вирхов впервые связал с тканевыми элементами. Все течение болезни дафний вполне согласуется с основной идеей целлюлярной патологии, выдвинутой Вирховым, тем более что в данном случае главная роль принадлежит самостоятельным тканевым элементам.

Уже выше было показано, что исход борьбы может быть разным. Если дело идет об уничтожении спор, то фагоциты в большинстве случаев побеждают, выполняя целесообразные профилактические функции. Совсем иначе протекает борьба в тех случаях, когда болезнь уже началась; тогда паразиты господствуют на поле битвы.

Отсюда ясно, что фагоциты гораздо лучше приспособлены к борьбе со спорами, чем с сильно пролиферирующими конидиями, что можно было ожидать уже a priori. Чтобы составить

себе более точное представление о количественных соотношениях в этой борьбе, я исследовал 100 дафний из аквариума, в котором вспыхнула грибковая инфекция. После микроскопического исследования, произведенного с максимальной точностью, я разбил их на три категории: 1) совсем здоровые, т. е. такие, у которых в полости тела не было ни спор, ни конидий, 2) больные, т. е. содержащие конидии, и 3) инфицированные, т. е. содержащие в полости тела споры, окруженные фагоцитами.

Полученные таким образом результаты я свел в следующей таблице.

Длина тела (в см)	Совсем здоровые			Больные			Инфицированные			Всего
	самцы	самки	всего	самцы	самки	всего	самцы	самки	всего	
1,33—1,50	2	2	4	—	3	3	1	3	4	11
1,51—2,00	1	13	14	4	4	8	16	24	40	62
2,01—2,50	1	3	4	—	3	3	2	6	8	15
2,51—3,23	—	5	5	—	—	—	—	7	7	12
Итого . .	4	23	27	4	10	14	19	40	59	100

Из этих цифр видно, что из 100 дафний, живших свыше 2 месяцев в зараженном аквариуме, заболело только 14, между тем как заразилось всего 73 (14 и 59), из которых 59 избавилось от инфекции благодаря профилактической роли фагоцитов. Что дафнии действительно были здоровы, я могу утверждать на основании наблюдений над изолированными в специальных сосудах дафниями, где возможность реинфекции была исключена. Они остались здоровы и даже дали потомство[7].

В настоящий момент среди моих дафний имеется одна, довольно подвижная, средней величины, у которой я 23 дня тому назад нашел в полости тела значительное количество спор, окруженных фагоцитами, и которую я тогда изолировал.

Несколько дней тому назад она родила здоровых особей. В другом сосуде у меня живет уже в течение 19 дней зараженная самка, которая продолжает оставаться совершенно здоровой и даже носит 3 нормально развивающихся зародыша в грудной полости.

Приведенная таблица показывает еще, что грибковая болезнь по преимуществу поражает молодых дафний, между тем как взрослые индивидуумы, хоть и восприимчивы к инфекции, но не заболевают. Согласно моим наблюдениям, они скорее подвержены заболеванию пебриной. Самые молодые, только что родившиеся дафнии, также не заболевают, очевидно, потому, что они еще не питаются и поэтому не находят случая проглотить несущие инфекцию споры.

Как я вначале заметил, грибковая болезнь дафний представляет определенный интерес в том смысле, что она способствует лучшему пониманию некоторых патологических явлений у высших животных. Так, например, она подкрепляет положение, что белые кровяные клетки и другие фагоциты позвоночных пожирают возбудителей болезней и других бактерий *, чем оказывают организму значительную услугу. Этот вывод вполне обоснован всей суммой наших наблюдений, хотя до сих пор невозможно проследить на одном экземпляре весь процесс пожирания грибковых клеток фагоцитами и последующие процессы. Теперь мы еще более уверенно можем критиковать те положения, согласно которым нахождение бактерий в белых кровяных тельцах рассматривается с противоположной точки зрения. Р. Кох ** считает, что обнаруженное им большое количество бацилл в белых кровяных тельцах мыши, зараженной септицемией, зависит от «проникновения бактерий в кровяные тельца и размножения в них». Однако он не мог проследить процесса внедрения и размножения, так как в таких случаях объект нельзя наблюдать при нормальных условиях, например,

---

* Ср. Biol. Zbl., т. III, 1883, № 18, стр. 562.

** Untersuchungen über die Aetiologie der Wundinfektionskrankheiten. Leipzig, 1878, стр. 44, 72.

когда исследуется капля вытекшей крови или препарат предварительно обрабатывается соответствующими реактивами. Мне кажется гораздо более вероятным, что в этом случае так же, как и при грибковой болезни дафний, паразиты пожираются кровяными тельцами и в случае поглощения чрезмерно большого числа бацилл лейкоциты лопаются и распадаются, причем бактерии высвобождаются. Септицемия мышей особенно походит на грибковую болезнь дафний тем, что в обоих случаях, несмотря на пожирание паразитов фагоцитами, первые одерживают победу вероятно потому, что пришельцы очень сильно размножаются и, кроме того, выделяют ядовитую субстанцию. Еще более интересен для нас другой пример, приведенный Кохом*, в котором фагоциты выступают в качестве победителей. Так я, по крайней мере, расцениваю явление, констатированное названным превосходным исследователем, согласно которому лягушки, зараженные сибирской язвой, остаются иммунными в то время, как в них находятся клетки, содержащие бацилл. Природа этих клеток не выяснена и, к сожалению, не указывается, являются ли они амебоидными, так что можно только предполагать, что дело идет о белых кровяных тельцах. Они содержат в данном случае, кроме обыкновенных бацилл, также спирально закругленные нити Leptothrix, которые выросли из этих бацилл. Кох утверждает, что бациллы, попавшие в клетки в виде коротких палочек, растут, заполняют и разрывают их. Вследствие этого, наряду с освободившимися спиралевидными и пучкообразными бациллами, находятся спавшиеся и пустые клеточные оболочки, последние остатки разрушенных клеток. Так как эти наблюдения сделаны над каплей жидкости, взятой у лягушки и перенесенной на предметное стекло, то мне кажется гораздо более вероятным предположение, что разбухшие фагоциты лопаются, что с ними вообще нередко случается, а поглощенная длинная нить свертывается в спираль. Я осмеливаюсь

* Die Aetiologie der Milzbrandkrankheit в Cohn's Beiträge zur Biologie der Pflanzen, т. II, 1876, стр. 300, табл. XI, рис. 7.

высказать эти предположения не только потому, что они прекрасно гармонируют с наблюдениями на дафниях, но и потому, что иначе трудно понять, почему лягушки остаются невосприимчивыми к сибирской язве, если возбудители находят благоприятную почву для развития в клетках лягушек. Я думаю, что в этом случае бациллы пожираются фагоцитами, причем не исключены и другие моменты, препятствующие их развитию.

Туберкулезные палочки внутри гигантских клеток открыты Кохом *, и объяснение, которое он дает этому явлению, приближается к защищаемой мною точке зрения. Он полагает, что молодые гигантские клетки содержат живых бацилл, а в более старых клетках они уже погибли. Это вполне соответствует моим данным о дафниях и может быть формулировано таким образом: гигантские клетки пожирают бацилл и затем их убивают. Однако конечная победа фагоцитов отнюдь не обязательна. Если считать, что фагоциты борются с возбудителями болезней, то становится понятным, почему воспаление оказывает вредное влияние на бактерийную инвазию. С этим положением уже давно считаются и руководствуются им в медицинской практике. В последнее время оно особенно защищается Бухнером**, который, опираясь на специальные эксперименты, выдвигает следующий тезис: «Воспалительный процесс может оказать только вредное влияние на бактерий, находящихся в ткани» и, следовательно, «воспалительные изменения ткани следует рассматривать как естественную, целесообразную, ведущую к исцелению реакцию животного организма против бактерий». Это положение можно выразить гораздо точнее: самым существенным моментом воспалительной реакции является скопление фагоцитов и захватывание раздражающих элементов; иными словами, воспаление представляет собой только частный случай

* Die Aetiologie der Tuberkulose. Berliner klin. Wochenschr., 1882, N 15. стр. 222.

** Die Nägelische Theorie der Infektionskrankheiten etc., Leipzig, 1877, Die Aetiologische Therapie u. Prophylaxis der Lungentuberkulose, 1883, стр. 16.

внутриклеточного пищеварения, как я пытался это доказать на основании сравнительно-патологических наблюдений. Мои исследования на дафниях могут служить новой опорой этой точке зрения. Всю борьбу между Monospora и фагоцитами можно рассматривать как разновидность диффузного воспаления — Hämitis[8]. Когда игловидные споры концентрируются в значительном количестве на определенном месте (рис. 30), мы можем наблюдать также скопление фагоцитов, аналогичное тому, которое происходит после какого-нибудь повреждения. Если исследовать большое количество дафний, то можно найти на теле некоторых из них небольшие ранки; последние, по всей вероятности, возникли в результате укусов других животных и содержат, кроме бактерий, коричневую массу — детрит (рис. 76). На внутренней стороне раны скапливаются кровяные тельца, как я это описал у других беспозвоночных; однако еще раньше, чем они успевают захватить детрит, рана затягивается новообразовавшимся эпидермисом, и фагоциты удаляются. Аналогичные явления можно наблюдать в случаях, когда кожа дафнии немного повреждается от надавливания покровным стеклышком; вокруг поврежденного места немедленно собирается несколько кровяных телец, за ними вскоре следуют другие, и наступает временное скопление фагоцитов (рис. 75).

Так как воспаление представляет собой давно известную в животном мире реакцию, основанную на пищеварительной способности одноклеточных организмов и низших многоклеточных (губок), то возможно, что скрытые явления иммунитета и механизм предохранительных прививок можно сделать более понятными по аналогии с процессами питания и переваривания. Может быть, когда-нибудь в будущем станет возможным рассматривать некоторые температурные явления, согласно с Пфлюгером и его школой, как целебную реакцию организма и целесообразное приспособление для активирования фагоцитов[9].

Делая общий вывод, можно сказать, что данные, полученные на низших животных, являются новым этапом в развитии основной идеи целлюлярной патологии.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Все рисунки, за исключением рис. 68—71, сделаны при помощи рисовальной призмы Нашэ.

Рис. 1—14. Конидии Monospora в разных состояниях.
Увеличение: окуляр 4, система 9 (сухая).

Рис. 15—16. Удлиненные конидии, готовящиеся к спорообразованию. 4 × 9.

Рис. 17—19. Образование аскоспоры. 4 × 9.

Рис. 20—23. Кровяные тельца Daphnia magna, срисованные при жизни. 4 × 9.

Рис. 24. Кровяное тельце, обработанное уксусной кислотой.

Рис. 25. Спора, проникшая через кишечную стенку в полость тела; она окружена 4 кровяными тельцами. *m* — мышечный слой кишки; *e* — ее эпителиальный слой; *s* — слой палочек. 4 × 7.

Рис. 26. Другая спора в аналогичном состоянии. 4 × 7.

Рис. 27. Спора, окруженная кровяными тельцами, из полости тела дафнии. 4 × 9.

Рис. 28. Другая спора после обработки уксусной кислотой. 4 × 9.

Рис. 29. Брюшко инфицированной дафнии со спорами в полости тела, окруженными несколькими кровяными тельцами. Кроме того, много спор находится в кишечной стенке и в просвете кишки. 3 × 4.

Рис. 30. Кусок брюшка другой дафнии со значительным скоплением фагоцитов вокруг спор. 4 × 7.

Рис. 31. Слившиеся кровяные тельца, обволакивающие спору. 4 × 9.

Рис. 32. Кусок из передней части тела со многими освобожденными спорами. *a* — прорастающая спора. 2 × 7.

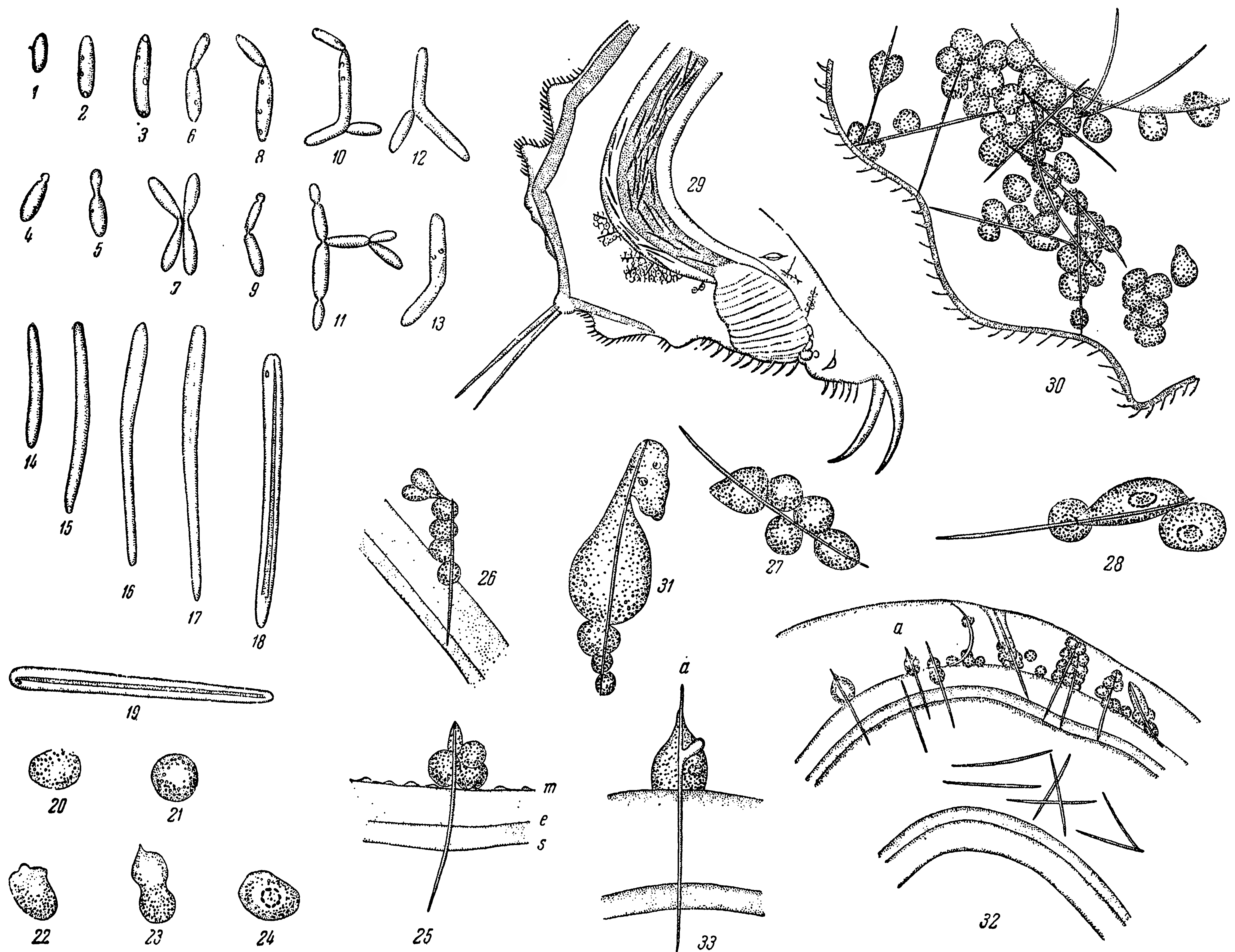
Рис. 33. Спора *a* с ростком и с прилегающим кровяным тельцем. 4 × 9.

Рис. 34. Кусок из передней части другой дафнии. 4 × 7.

Рис. 35—42. Разные стадии изменений, происходящих в спорах под влиянием фагоцитов. Рис. 35 при 4 × 9, остальные при 4 × 7.

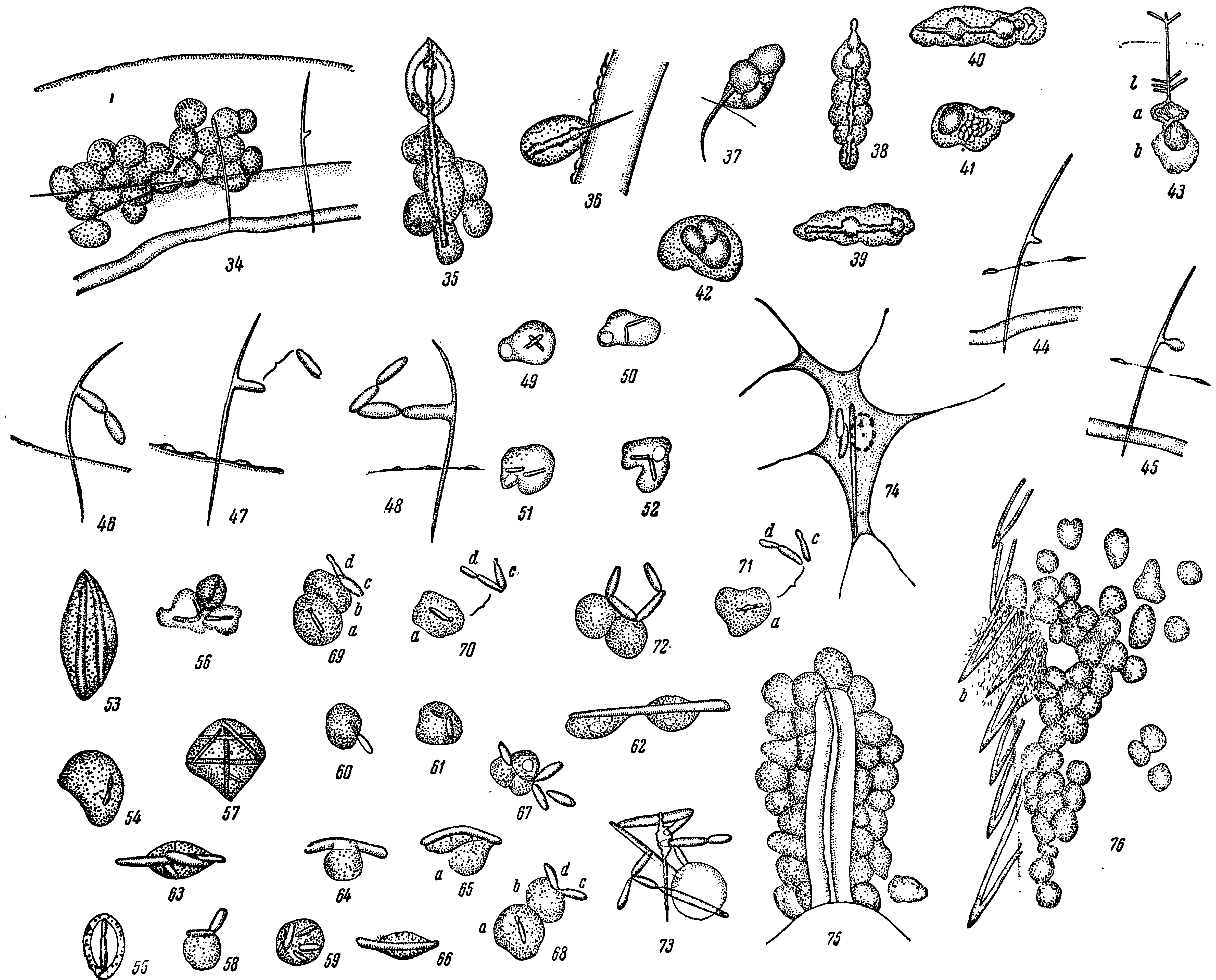
Рис. 43. Частично выступившая через кожу спора: *a* — маленькая ранка на коже; *b* — нижняя часть споры, окруженная кровяным тельцем и сильно измененная; *l* — молодая Leptothrix, поселившаяся на свободном конце споры. 4 × 7.

Рис. 44. Прорастающая спора. 4 × 9.
Рис. 46. Та же через 5 часов. 4 × 9.
Рис. 46—48. Образование конидий в других стадиях. 4 × 9.
Рис. 49—52. Одно и то же кровяное тельце в четырех разных стадиях движения. 4 × 7.
Рис. 53. Фагоцит, пожравший две клетки грибка. 4 × 9.
Рис. 54—56. Другие кровяные тельца с конидиями. 4 × 7.
Рис. 57. Фагоциты, образовавшие плазмодий с клетками грибка.
Рис. 58. Кровяное тельце в контакте с двумя конидиями. 4 × 7.
Рис. 59. То же через полчаса. 4 × 7.
Рис. 60, 61. Одно и то же кровяное тельце на двух стадиях фагоцитоза. 4 × 7.
Рис. 62. Клетка грибка, окруженная двумя лейкоцитами. 4 × 7.
Рис. 63. Заполненное клетками грибка кровяное тельце. 4 × 7.
Рис. 64—66. Кровяное тельце на трех стадиях обволакивания конидии. Клетка *a*, задержавшись ненадолго возле конидии, удалилась. 4 × 7.
Рис. 67. Лопнувшее кровяное тельце, из которого высвободились конидии. 4 × 7.
Рис. 68. Два кровяных тельца, из которых одно (*a*) пожрало почкующуюся конидию, а другое (*b*) вошло в контакт с двумя конидиями (*c*, *d*).
Рис. 69. Те же образования через 2 часа. Конидия *d* начала выпускать почку.
Рис. 70. Те же образования, за исключением кровяного тельца *b*, которое удалилось через 2 часа. Конидия *c* в начале почкования.
Рис. 71. Те же образования через 1 ч. 15 м.
Рис. 72. Два кровяных тельца в соседстве четырех конидий. 4 × 7.
Рис. 73. Группа конидий, которая растворила кровяные тельца, окружавшие спору; в качестве остатков виден пустой пузырек и мелкий детрит. 4 × 7.
Рис. 74. Соединительнотканный фагоцит, содержащий три клетки грибка. 4 × 9.
Рис. 75. Поврежденный кусочек кожи дафнии со многими скопившимися кровяными тельцами. 4 × 7.
Рис. 76. Треснувший кусочек кожи другой дафнии, также со многими кровяными тельцами. *b* — бациллы. 4 × 9.



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
a
m
e
s

И. И. Мечников


34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76

ОБ ОТНОШЕНИИ ФАГОЦИТОВ К БАЦИЛЛАМ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ

В предыдущих[10] исследованиях было показано существенное значение внутриклеточного пищеварения мезодермальных фагоцитов при физиологических и патологических процессах и непосредственным наблюдением в опытах с дафниями было обнаружено * поедание и переваривание болезнетворных спор кровяными тельцами. Теперь пришла очередь исследованию отношения фагоцитов к бактериям у высших животных. Пытаясь разрешить этот вопрос на септицемии лягушек, заболевании, вызываемом бациллами, я убедился в чрезвычайной трудности задачи, для разрешения которой необходим выбор особенно благоприятного материала. Можно было думать, что таковым материалом окажется *Bacillus anthracis* как наилучше изученный микроорганизм, патогенный для различных животных и к тому же могущий по желанию быть ослабленным в своей патогенности.

Хотя сибирская язва является наилучше исследованной бактериальной болезнью, тем не менее об отношении ее бацилл к фагоцитам вообще и к белым кровяным шарикам в частности существуют в литературе лишь самые скудные данные. В своей первой работе об этиологии сибирской язвы Кох ** сообщает, что вокруг заразного материала, помещенного под кожу лягушек и представлявшего собой кусок мышиной селезенки, он находил клетки, содержавшие по одной или нескольку бацилл,

* Virchow's Archiv, т. XCVI, 1884, вып. 2, стр. 177.

** Cohn's Beiträge z. Biologie d. Pflanzen, т. II, 1876, стр. 300.

а иногда свернутые спиралью нити, происшедшие из тех же бацилл. Кох не относит этих клеток к какой-либо определенной ткани, но указывает на их бледность и нежность, ясно очерченное ядро с ядрышком и на присутствие в содержимом зернышек, находящихся в живейшем молекулярном движении. На основании найденных им фактов Кох полагает, что клетки вбирают в себя коротких бацилл, которые внутри их удлиняются и свертываются, а впоследствии, разрывая клетку, высвобождаются наружу. Кроме лягушек, Кох находил еще в селезенке лошади, погибшей от сибирской язвы, большие клетки, из которых многие содержали от одной до десяти и более бацилл.

Из других авторов, писавших о сибирской язве, я нашел еще только у Фокера * упоминание о том, что «грибы, заключенные в лимфатических клетках, сохраняют способность вырастать в нити», причем он не говорит о том, действительно ли он это наблюдал или это только предположение. В другой, более новой статье ** тот же автор говорит о том, что бактерии сибирской язвы размножаются внутри кровяных телец и могут наблюдаться в них в виде микрококков; последние задерживаются затем в железах, селезенке и печени, где и вырастают в бацилл. Фоккер выдает это, однако, за гипотезу, которая должна объяснить случаи сибирской язвы, в которых не находят бацилл. Так как данные этого автора резко расходятся с прочно установленными фактами и к тому же опираются на предположения, высказанные совершенно голословно, я считаю возможным не вступать в критическую их оценку, а перейду прямо к изложению добытых мною фактов.

В крови морских свинок и кроликов, павших от сибирской язвы, мы находим, как это замечено раньше относительно человека, лошади и рогатого скота ***, ясно выраженный лейкоцитоз. Несмотря, однакоже, на присутствие часто значительного ко-

* Zbl. f. med. Wiss., 1881, стр. 21.

** Virchow's Archiv. т. LXXXIII, стр. 21.

*** См. Bollinger. Zur Pathologie des Milzbrandes, 1872, стр. 99, 101 и главу о сибирской язве в учебнике Цимсена.

личества бактерий в той же крови, белые кровяные шарики в громадном большинстве случаев не содержат их вовсе; за все время моих исследований я встретил лишь несколько таких клеток с заключенными внутри бактеридиями. При исследовании селезенки, где мы находим рядом со множеством лейкоцитов неисчислимое количество бактеридий, последние большей частью лежат свободно и лишь немногие из них находятся внутри белых кровяных шариков. Встречаются целые группы этих клеток, находящиеся в теснейшем соприкосновении с бактериями, но не поглотившие ни одной из них. Мне попадались даже такие морские свинки и кролики, в селезенке которых я не мог найти ни одного заключающего бактеридий лейкоцита. В селезенке этих животных обыкновенно встречаются в большем или меньшем количестве крупные клетки, имеющие по одному ядру и нередко заключающие в себе по одной или нескольку бактеридий. В этих же клетках попадаются многочисленные зернышки и окрашенные обломки красных кровяных телец, что ясно указывает на прожорливость этих крупных фагоцитов, которые, очевидно, соответствуют упомянутым Кохом клеткам лошадиной селезенки.

Из сказанного можно притти к заключению, что у кролика и морской свинки, животных, особенно сильно подверженных заражению сибирской язвой, лишь весьма немногие фагоциты способны поедать бацилл сибирской язвы. Отыскивая причину этого явления, я предположил, что, быть может, эти бациллы выделяют какое-нибудь парализующее движение фагоцитов вещество, подобно тому как бактерии куриной холеры выделяют, по исследованиям Пастера, наркотическую жидкость. Проверка, однакоже, не подтвердила моего предположения. Исследуя на нагревательном столе содержащую бактеридий кровь морской свинки, я мог ясно наблюдать движение лейкоцитов, которые ничем существенным не отличались от нормальных. Остается предположить, что выделяемая бактериями жидкость какимнибудь другим свойством не допускает их становиться легкой добычей фагоцитов[11].

Так как бактеридии, как теперь всеми признано, могут быть ослабляемы влиянием повышенных температур (42—55°) и так как такая ослабленная зараза не убивает животных, гибнущих от обыкновенного яда сибирской язвы, то мне необходимо было исследовать роль фагоцитов у животных, которым была привита пастеровская вакцина. Прививая обыкновенным способом такую вакцину, мы очень скоро уже не можем ее обнаружить, так как бактеридии, как показали исследования Шово*, уносятся в легкие и селезенку, где они также вскоре исчезают. С целью фиксировать вакцину в месте введения я прививал ее (кроликам и морским свинкам) в тоненьких стеклянных капиллярах, которые вкалывал в ухо и затем разламывал на несколько кусков для более удобного выхода вакцинных бактеридий. Обыкновенно через 12—15 часов после прививки около трубочки можно было заметить более или менее обильный экссудат, капля которого представляла следующую картину: среди множества гнойных клеток можно было заметить целые их пласты, скопляющиеся около нитей привитой вакцины; тут же многие клетки оказывались наполненными большим или меньшим количеством бактеридий, частью представлявших несомненные признаки смерти и разрушения. Об этом можно было судить по резким, не свойственным нормальным бактериям, контурам и по распадению палочек на отдельные мельчайшие членики; в некоторых клетках можно было заметить даже переход от этих члеников к неправильным зернышкам. В одних случаях съеденные бактеридии помещались внутри протоплазмы гнойных клеток, в других же они заключались внутри более или менее объемистых вакуолей. Нередко я наблюдал, что нити вакцины были съедены не одной, а несколькими клетками, причем картина представляла сходство с четками, нанизанными на проходящую в центре нить. Одним словом, я мог констатировать, что ослабленные бактеридии усиленно поедаются фагоцитами тех самых видов животных, которые неспособны справляться с вирулентным

* Comptes rendus de l'Acad. d. Sc., т. XCI, 1880, стр. 680.

микробом, и что после поедания вакцина в клетках погибает и распадается. Следует, однакоже, заметить, что при прививках вирулентных культур также удается наблюдать, хотя в гораздо меньшем количестве, поедание нитей гнойными клетками; факт этот указывает, по моему мнению, на то, что в вирулентных культурах попадаются отдельные ослабленные нити; другие же размножаются беспрепятственно и в течение определенного времени убивают животное. Для того чтобы иметь заведомо наиболее активных бактеридий, я брал их от трупов кроликов и морских свинок, причем в некоторых опытах, для более правильного сравнения, я втыкал в одно ухо кролика трубочку с такой вирулентной культурой, а в другое — с ослабленной по пастеровскому способу (12- и 6-дневную) вакцину. Реакция обнаруживалась на следующий день, и притом даже макроскопически: в то время как около трубочки, содержавшей сильный яд[12], не замечалось уплотнения и образования сколько-нибудь значительной экссудации, около трубочки с вакциной можно было легко увидеть и то и другое. При уколе около трубочки в первом случае выделялась капля кровянистой жидкости, в которой, кроме множества красных кровяных шариков, находилось много лейкоцитов, лишь в редких случаях заключавших бактеридий, и, наконец, значительное количество свободных бактеридий. Из окружности второй трубочки вытекала капля более или менее непрозрачного гноя, в которой почти вовсе не было свободных бактеридий, а находились почти исключительно съеденные бактеридии и целые нити. Результаты этих наблюдений показывали, что лейкоциты морской свинки и кролика, способные лишь в ничтожном количестве поедать бактеридий вирулентной культуры, могут тем не менее отлично справляться с бактеридиями вакцины, чем они, очевидно, и предохраняют организм от заболевания и смерти. Здесь следует оговорить, что в моих опытах только кролики хорошо переносили шестидневную вакцину, между тем как морская свинка, отлично перенесшая двенадцатидневную вакцину, умерла от шестидневной; при этом ее лейкоциты поедали довольно большое количество

бактеридий, многие из которых, однакоже, оставались свободными и в конце концов убивали животное.

После столь ясных результатов, полученных в опытах с вакциной, мне следовало решить вопрос о том, не зависит ли и невосприимчивость животных после предохранительных прививок от того, что фагоциты, поглощавшие несколько раз ослабленных бактеридий, приучаются, наконец, поедать и переваривать бацилл неослабленной сибирской язвы? С этой целью я старался подготовить предохранительными прививками двух кроликов и двух морских свинок, чтобы затем наблюдать у них действие вирулентных бактеридий. Все эти животные отлично перенесли первую 12-дневную вакцину, но одна морская свинка погибла от шестидневной; при первых пробах у нее было найдено довольно значительное количество клеток, содержавших бактерий, но рядом с ними небольшое количество свободных бацилл; количество последних постепенно все более увеличивалось, тогда как число первых уменьшалось, и через двое суток после прививки свинка околела. Другая свинка также не перенесла вируса. Из двух кроликов один обнаружил через 16 часов после прививки достаточное количество свободных бактеридий и заметное число лейкоцитов, содержащих таковых; при второй пробе, взятой через 22 часа после прививки и распределенной на два препарата, свободных бактеридий не было найдено вовсе, заключенных же в клетках — довольно значительное количество; местами лейкоциты собирались в кучки, окружавшие бацилл, из которых многие лежали внутри клеток. Через трое суток кролик этот погиб от случайной причины (он был сильно придушен), причем вскрытие обнаружило отсутствие сибирской язвы и нормальную селезенку. У другого кролика с первой же пробы было найдено большое количество свободных бактеридий, рядом с которыми находилось много лейкоцитов, не содержавших бацилл; то же было найдено и на следующий день, и менее чем через трое суток кролик погиб от сильной сибирской язвы. Таким образом, в этих опытах мы видим полное совпадение явлений поедания бактеридий лейкоцитами и исхода прививки, сов-

падение, вполне отвечающее требованиям нашей теории. Недостаточность опыта заключается единственно в том, что предохраненным оказался только один кролик, между тем как для получения более прочных результатов нужно было бы проверить их и на нескольких особях. Не имея возможности сделать это в настоящее время[13], я надеюсь пополнить указанный пробел впоследствии; но было бы также весьма желательно, чтобы опыт был повторен и кем-либо другим.

Во всяком случае теперь мы можем с большим правом, чем это было сделано мною раньше, предположить участие внутриклеточного пищеварения фагоцитов, постепенно приучающихся переваривать такие вещества, которых они прежде не могли одолеть, в механизме невосприимчивости, достигаемой прививками. С этой точки зрения мы можем несколько ближе уяснить себе некоторые явления невосприимчивости, с первого взгляда не поддающиеся никакому объяснению. Так, например, эмпирически констатированный факт, что после предохранительной прививки нужно выждать по крайней мере десять дней до нового заражения, объясняется тем, что этот срок необходим для окончательного переваривания съеденных бактеридий и для того, чтобы те же фагоциты получили возможность поедать новые порции заразы. С этой же точки зрения понятно, почему золотуха, или местная прививка туберкулеза, как ее производил Фальк*, не только не дает невосприимчивости, а, наоборот, еще более предрасполагает организм к туберкулезу. Так как против бацилл туберкулеза (как будет указано ниже) фагоциты борются не в виде лейкоцитов, а в виде гигантских клеток и так как последние не возвращаются в кровь, а остаются на прежнем месте, то ясно, что золотуха, или фальковская прививка, будет служить только к удалению из крови и фиксированию фагоцитов, способных к противодействию. Отсюда, по моему мнению, отнюдь не вытекает, как это думают Фальк и многие другие, будто туберкулез не может быть прививаем

* Berliner klin. Wochenschr., 1883, № 50, стр. 772 и 779.

предохранительно, а лишь только то, что такие прививки должны быть начаты с очень ослабленными бациллами, которые впрыскивались бы прямо в кровь и могли бы уничтожаться лейкоцитами без перехода в гигантские клетки. Такова, по крайней мере, постановка вопроса с фагоцитологической точки зрения, решение которого должно быть предоставлено дальнейшим исследованиям[14].

Из животных, почти вовсе не подверженных сибирской язве, я остановился главным образом на лягушке, так как у нее впервые были найдены Кохом клетки, содержащие бактеридий. Помещая под кожу лягушек кусочек зараженной мышиной селезенки, Кох находил его спустя 48 часов окруженным прозрачным студенистым экссудатом. Как в последнем, так и в самом кусочке селезенки он находил круглые клетки с ядром и сильным молекулярным движением содержимого клетки, из которых многие содержали по одной или нескольку бактеридий; в некоторых таких клетках он находил изогнутые в виде пружины нити. На основании добытых им фактов Кох полагает, что клетки поглотили коротенькие палочки, которые внутри них вытянулись в длинную нить и в конце концов разорвали стенку клетки, а затем высвободились наружу. Уже в своей статье о дрожжевой болезни дафний я высказал сомнение в справедливости выводов Коха; теперь же, после самостоятельного исследования вопроса, я считаю себя еще более вправе возразить знаменитому бактериологу. Наблюдая клетки, внедрившиеся в кусочек зараженного органа и собравшиеся в окружающем его студенистом и серозном экссудате, я прежде всего убедился в том, что клетки эти обыкновенные амебоидные лейкоциты. Шаровидную форму и неподвижность они приобретают после действия на них дестиллированной воды (которую употреблял Кох), насосавшись которой, они начинают обнаруживать весьма резкое молекулярное движение заключенных внутри зернышек. В таком состоянии лейкоциты очень легко лопаются, причем из них выливаются как ядра, так и съеденные бактеридии. Чем крупнее последние или чем их съедено большее количество, тем

скорее лопается заключающая их насосавшаяся воды клетка. На замеченное Кохом явление нужно поэтому смотреть лишь как на явление, искусственно вызванное 1) перенесением экссудата из подкожной клетчатки на предметное стеклышко и 2) действием дестиллированной воды.

В том, что лейкоциты, собравшиеся вокруг зараженного кусочка и частью проникшие внутрь его, активно поедают бактеридий, можно убедиться чрезвычайно легко. Стоит только взять каплю серозного экссудата, раздергать иголками кусочек зараженного органа и затем, для предупреждения высыхания, залить препарат парафином; фиксируя один или несколько лейкоцитов, по соседству с которыми находятся бактеридии, можно непосредственно наблюдать, как первые поедают последних, постепенно обволакивая их, подобно тому как делает амеба, поедающая осциллярию. Некоторые лейкоциты поедают по нескольку бактеридий, совершенно переполняя ими свое содержимое. Очень интересно наблюдать поедание лейкоцитами длинных нитей, развивающихся в культурах бактеридий; в этих случаях на одну нить сразу нападает по нескольку клеток, которые постепенно обволакивают ее, подобно тому как я это описал выше относительно вакцины, поедаемой лейкоцитами морских свинок и кроликов.

Так как лейкоциты, наполненные бациллами, могут быть в течение нескольких часов наблюдаемы под микроскопом, то легко подвергнуть исследованию вопрос о том, вырастают ли съеденные бактеридии в нити, как это утверждает Кох. Ради большего удобства я помещал препарат на нагревательный столик Штриккера. Исследования мои показали, что лейкоциты, переполненные бактеридиями, продолжают жить и двигаться в течение всего времени наблюдения, между тем как бактеридии не обнаруживают ни малейшего увеличения размеров. При помещении под кожу лягушки куска селезенки или других органов кролика или морской свинки вообще не наблюдается удлиненных бактеридий ни внутри лейкоцитов, ни вне их. На основании всего найденного мною я полагаю, что бактеридии, съеденные

лейкоцитами, попадают в такие условия, которые не благоприятны их развитию; длинные же нити, найденные Кохом, были съедены в виде таковых, ибо, как было сказано выше, лейкоциты могут поглощать даже нитевидных бактеридий культуры. Последовательное наблюдение за изменениями бацилл показывает, что они уничтожаются внутри лейкоцитов. Исследуя их через несколько дней после помещения под кожу лягушки, еще можно найти небольшое количество бактеридий внутри клеток, но эти бактеридии представляются явно ненормальными: они распадаются на куски, нередко разбухающие, и претерпевают зернистое перерождение. Такие бактеридии помещаются обыкновенно внутри вакуолей, совершенно подобных тем, которые образуются в процессе пищеварения у корненожек и инфузорий и вообще при явлениях внутриклеточного пищеварения. Другим доказательством неполноценности таких бактеридий может служить то, что они не способны заражать животных, восприимчивых к сибирской язве. Молодой кролик, которому я привил пролежавший пять дней под кожей лягушки кусочек зараженной печени кролика вместе с окружающим его экссудатом с лейкоцитами, содержащими бактеридии, выдержал прививку очень хорошо; зараженный же впоследствии активной культурой сибирской язвы, он погиб на другой же день. Морская же свинка, которой был привит зараженный кусочек, пролежавший лишь двое суток под кожею лягушки, пала в обычное время. Эти данные позволяют думать, что бактеридии окончательно обезвреживаются между третьими и пятыми сутками пребывания под кожею лягушки. В пользу того, что это обезвреживание обусловливается действием лейкоцитов, а не жидких частей тела лягушки, говорят не только вышеприведенные данные о разрушении съеденных бактеридий, но и следующие факты. По исследованиям Жибье*, некоторые из зараженных лягушек, содержимые при температуре около 35°, не противостоят сибирской язве, а заражаются ею и околевают,

* Comptes rendus de l'Acad. d. Sc., т. XCIV, 1882, стр. 1605.

причем в крови и внутренностях таких лягушек обнаруживают сильно удлиненных бактеридий. Я могу подтвердить эти данные и присовокупить к ним, что у таких лягушек находятся очень удлиненные бактеридии. Попадаются также бактеридии, которые сохраняют свои первоначальные размеры, но находящиеся тут же в плазме свободные бактеридии представляются очень сильно удлиненными. На препаратах бактеридий, взятых изпод кожи лягушки и положенных в серозный экссудат ее, можно наблюдать значительное удлинение бактеридий. Кроме всего этого, Гамалее удалось получить отличные культуры сибирской язвы на серуме лягушек, которые были мною предварительно заражены обычным способом и в течение многих дней противостояли действию заразы. На лягушечьем бульоне, по исследованиям Гамалеи, бактеридии тоже могут отлично развиваться, вполне сохраняя ядовитые свойства.

Исследования мои вполне подтверждают положение, доказанное впервые Гравицом* по отношению к болезни, вызываемой грибком Aspergillus; согласно этому положению, устойчивость обусловлена не свойствами жидкой части крови, а ее клетками. Различие во взглядах заключается в том, что Гравиц приписывает устойчивость какому-то неопределенному изменению тканевых элементов, между тем как по моим исследованиям она сводится к пищеварительной способности фагоцитов.

Из других животных, не поддающихся действию сибирской язвы, я упомяну о черепахе *Emys europaea*. Заражение ее даже большими количествами бактеридий не производит заметного заболевания, и ее белые кровяные шарики отличаются способностью легко поедать бактеридий. По моим исследованиям, черепахи не заражаются и при таких температурах (около 35°), при которых заражается часть лягушек. Ящерицы же (*Laurta viridis*), устойчивые к сибирской язве при обыкновенной комнатной температуре, заражались и погибали, находясь в согревательной камере при температуре между 30 и 39°. Факты эти

* Virchow's Archiv, т. LXXXIV, 1881, стр. 103.

указывают, по моему мнению, на то, что при названных температурах бактеридии выделяют вещество, препятствующее фагоцитам поглотить их в большом количестве. В крови ящериц, околевших от сибирской язвы, я наблюдал вокруг каждой бактеридии светлое поле, резко отличавшееся от более плотной кровяной плазмы; контуры этого поля сохранялись даже на высушенных и приготовленных по способу Эрлиха препаратах[15].

У белых крыс, сравнительно мало восприимчивых к сибирской язве, лейкоциты крови в гораздо большей степени поедают бактеридий, чем у кролика или морской свинки. Мои белые кровяные шарики, помещенные на нагревательный столик в капле крови, к которой было прибавлено небольшое количество бактеридий, через короткое время стали поедать их, что вполне вяжется с известным фактом, что человек менее травоядных млекопитающих и в более слабой степени подвержен болезнетворному действию бактеридий.

Резюмируя добытые мною данные об отношении фагоцитов к бактеридиям, нужно притти к заключению, что между ними имеет место взаимная борьба, которая оканчивается в пользу фагоцитов в тех случаях, когда они получают возможность в значительном количестве съесть бактеридий, и в пользу последних тогда, когда они оказываются в состоянии избежать поглощения их фагоцитами. Ослабление бактеридий или усиление фагоцитов (предохранительными прививками) увеличивает шансы фагоцитов на победу. Выводы эти вполне вяжутся с требованиями теории фагоцитов и к тому же совпадают с фактами, добытыми при помощи непосредственных наблюдений над дрожжевой болезнью дафний. Так как трудно предположить, чтобы это совпадение явлений у столь разнородных животных, как дафнии и позвоночные, было результатом простой случайности, то было бы весьма интересно узнать теперь же, насколько выводы, полученные относительно дрожжевой болезни и сибирской язвы, могут быть распространены на другие болезни. За неимением специально к этой цели направленных самостоятельных исследований приходится пока обратиться к существую-

щему в литературе материалу. Уже давно было замечено, что внутри белых гнойных клеток нередко встречаются микрококки и другие бактерии, причем большую часть относящихся сюда фактов старались объяснить, исходя из воззрения, установившегося на белые кровяные шарики как на разносители мелких веществ, которые они захватывают. Способность этих клеток изменить съеденные ими тела была совершенно не принята в расчет, а потому казалось несомненным, что бактерии, разносимые лейкоцитами по организму, во всех случаях должны оставаться целыми и невредимыми. Так как, благодаря образцовой работе Коха*, до сих пор всего лучше исследовано отношение фагоцитов (гигантских клеток) к бациллам туберкулеза, то я прежде всего обращусь к сообщенным им данным. Кох находил внутри гигантских клеток по одной, по нескольку или по многу бацилл. В случаях очень значительного количества бацилл гигантские клетки обыкновенно погибают, бациллы же остаются неизмененными. Если же количество бацилл в клетке невелико, то они сами могут погибать, между тем как клетка остается. Кох находил гигантские клетки с одной или немногими бациллами, которые не окрашивались в резкие цвета анилиновыми красками, а представлялись бледнее обыкновенного. Отсюда он приходит к заключению, что «гигантская клетка представляет образование довольно прочное, тогда как бациллам обыкновенно присуща меньшая продолжительность жизни, вследствие чего они могут долгое время сохраняться в гигантской клетке под условием, что вслед за умирающим поколением в ней появляется новое» (стр. 21). Против этого вывода, основанного исключительно на факте нахождения обесцвеченных бацилл внутри клетки, можно возразить, что если бы умирание зависело единственно от короткой продолжительности жизни бацилл, то такие же обесцвеченные (т. е. мертвые) бациллы должны были находиться вне клеток в культурах, сохранявшихся продолжительное время; между тем Кох нигде не упоминает об этом.

* Mitt. a. d. k. Gesundheitsamte, т. II, 1889.

Поэтому гораздо вероятнее предположить, что обесцвечение бацилл внутри клетки обусловлено действием последней. Очень может быть, что гигантские клетки содержат кислую жидкость, действующую на бацилл и мешающую им принять краску, подобно тому как это, по Коху, делают кислоты, которыми он обрабатывал туберкулезные препараты. С этим предположением вяжется и то, что, по мнению Коха, «очень часто бациллы внутри клетки, повидимому, вымирают, после чего остающаяся пустая гигантская клетка является следом прежнего пребывания бацилл». «На вопрос, почему,— продолжает Кох,— в одном случае бациллы погибают или же на долгое время их распространение ограничивается определенными местами, где они произрастают лишь весьма скудно, тогда как в других случаях число их быстро возрастает и все клетки в их окружности быстро погибают,— можно ответить лишь предположениями» (стр. 22). Сопоставление это ясно указывает на существование антагонизма между бациллами и гигантскими клетками, на борьбу между ними, которая в одних случаях оказывается в пользу одной, а в других случаях в пользу другой стороны. Хотя при исследовании этой борьбы при туберкулезе большим неудобством является необходимость ограничиваться обработанным и окрашенным материалом, тем не менее можно высказать с значительной степенью вероятия предположение, что и в этой борьбе замешано активное участие гигантских клеток. Хотя последние, быть может, и лишены возможности передвигаться с места на место, тем не менее они сохранили способность поедать находящиеся по соседству мелкие тела и в числе их бацилл. Говоря о распределении последних внутри клетки, Кох приписывает правильность этого распределения течениям протоплазмы; кроме того, он сам упоминает о поедании гигантскими клетками пигмента из альвеолярного эпителия. Если же гигантские клетки могут есть пигмент, то почему же они не могли бы поедать и бацилл? Я высказываю это с той целью, чтобы подтвердить, что принимаемое Кохом размножение бацилл внутри клеток им ни разу прослежено и доказано не было.

Все сказанное мною ведет к тому, чтобы принять, что и при туберкулезе вступают в борьбу против болезнетворных бактерий фагоциты в виде гигантских клеток, благодаря которым организму удается так долго и иногда успешно противостоять гибельному действию коховских бацилл. В работе Коха встречаются еще некоторые другие указания в пользу того, что при туберкулезе противодействие оказывается клетками, а не жидкими частями организма. Так, по его наблюдениям, «на сыворотке собачьей крови культуры бактерий растут не хуже, несмотря на то, что этот вид животного довольно упорно противодействует туберкулезу». «И на мясном настое,— говорит Кох,— повторяется то же явление, что мясо различных животных и притом таких, которые мало восприимчивы к туберкулезу, как, например, собака, крыса и домовая мышь, дают почти столь же сильные культуры».

Обратимся теперь к другой бактериальной болезни, в отношении которой отмечается еще большее сопротивление организма. Я имею в виду проказу, при которой бациллы были найдены внутри крупных, так называемых лепрозных, клеток, составляющих особое видоизменение белых кровяных шариков. Вот что говорит о них Нейссер*: «В конце концов эти — впрочем, необыкновенно долго живущие — клетки умирают, причем сначала погибают бациллы, а позже или под влиянием особенных причин (например, острого дерматита) умирают и клетки и бациллы. В первом случае постепенно на первый план выступает давно уже занимавшее ученых образование вакуоли. Предварительным условием их образования является вышеописанное расположение бацилл в маленькие отдельные кучки. Если бациллы постепенно распадаются — причем промежуточной стадией является образование зернистого детрита — и затем исчезают из клеток, то это совершается тоже кучками, после чего остается большая, прозрачная, содержащая ядро клетка, в которой на неокрашенных препаратах ясно выступают

* Virchow's Archiv 1881. стр. 520.

ограниченные резкими линиями прежние места пребывания кучек бацилл; при окрашивании обозначаются именно эти промежуточные стенки». Кебнер*, расходящийся с Нейссером относительно некоторых вопросов, согласен с ним в том, что вакуоли лепрозных клеток «суть главным образом остатки прежнего местопребывания кучек распавшихся бацилл». Между этими вакуолями в тонких окрашенных протоплазматических простенках Кебнер находил «частью сохранившихся, частью же распавшихся на зернышки бацилл». Это распадение бацилл внутри клеток, связанное притом с образованием вакуолей, ясно указывает на пищеварительную реакцию лепрозной клетки; описание Нейссера вообще как нельзя более соответствует объективной стороне явлений внутриклеточного пищеварения, как они наблюдаются у корненожек, инфузорий или в клетках более высоко стоящих животных.

Наряду с литературными данными, вполне гармонирующими с требованиями учения о фагоцитах, существует не мало и таких, которые, повидимому, находятся с ними в прямом противоречии. Прежде всего упомяну, что очень часто авторы говорят о *проникновении* бактерий в клетки, не приводя, однакоже, никаких к тому доказательств и упуская из виду, что бактерии большею частью неподвижны, а клетки, заключающие их (лейкоциты и другие фагоциты), наоборот, способны к движениям. Нередко говорят также, по примеру Коха, о размножении бактерий внутри клеток (Кох о бациллах мышиной септицемии и туберкулеза, Дамш** о бациллах проказы и пр.), забывая, что никем еще не было доказано это размножение, что по окрашенным препаратам вообще почти невозможно составить себе понятие об этом процессе и что нахождение большого количества бактерий внутри фагоцитов очень легко может быть объяснено поеданием первых последними.

Часто утверждаемый факт разрушения клеток, содержащих

* Virchow's Archiv, т. LXXXVI, 1882, стр. 299.
** Там же, т. XCII, 1883, стр. 33.

бактерий, также большей частью приводится без достаточного подкрепления. Обыкновенно о разрушении судят по виду клеток, обработанных по способу Эрлиха или иным способом, во всяком случае сильно влияющим на нормальные свойства клеток. Во время исследования сибирской язвы я много раз старался фиксировать препараты, на которых находил значительное количество клеток, содержавших бактерий, и это мне удавалось, но всегда с большой потерей самых интересных и переполненных бактериями элементов. Как известно, лейкоциты вообще очень легко лопаются; еще легче делают это они тогда, когда заключают внутри посторонние тела; распределение же на покровном стекле, высушивание, размачивание и пр. являются условиями, значительно усиливающими искусственное лопание наевшихся фагоцитов. Ввиду всего этого нужно относиться с особенной осторожностью к показаниям о разрушении клеток, основанным на изучении окрашенных препаратов. Я уже показал выше, что описанное Кохом разрывание клеток лягушки, содержащих бактеридий, есть явление искусственное, вызванное у Коха прибавлением дестиллированной воды. Возможно, что и описанное им разрушение лейкоцитов, наполненных бациллами мышиной септицемии, также, по крайней мере отчасти, зависело от применения им эрлиховского метода. Особенной доказательности следует требовать в тех случаях, когда мы имеем дело с бактериальным процессом, оканчивающимся выздоровлением животного и гибелью бактерий. Поэтому я считаю необходимым тщательную проверку исследований Бокгардта* о гоноррее. Этот ученый, исследовавший гонококки и их отношение к тканям на обработанных препаратах, утверждает, что гонококки разрывают и уничтожают белые кровяные шарики, а потом сами «разрушаются в ткани или в кровяном потоке». Даже если бы в самом деле было доказано, что гонококки разрушают клетки, то отсюда еще не

* Sitzungs-Berichte d. phys. med. Gesellsch. in Würzburg, 1883, N 2. стр. 19.

следует, чтобы они разрушали все клетки, в которые они попадают. Мыслимо, что при взаимной борьбе сначала одолевают гонококки и уничтожают съевшие их фагоциты, но сами выходят оттуда настолько ослабленными действием содержимого клеток, что побеждаются следующим рядом поедающих их фагоцитов[16]. С особенной легкостью утверждает также Корниль* в своей недавно появившейся работе о флегмоне, что при этой болезни клетки, содержащие микрококков, умирают. В подтверждение он ссылается на один только рисунок клетки (рис. 4), при описании которой он говорит о малых размерах, бледности и неправильных контурах ядра (в числе доказательств умирания клетки), между тем как на соответствующем рисунке изображена клетка с действительно более бледным, но зато достаточно большим и совершенно круглым, правильно очерченным ядром. Единственный признак, по отношению к которому мы не замечаем противоречия рисунка с текстом, есть бледность ядра, но и она теряет приписываемое Корнилем значение, так как тут же изображена другая клетка с резким контуром, еще более бледным ядром и без единого микрококка. На рис. 3 две клетки, лишенные микрококков, также заметно бледнее соседних, содержащих микрококки.

Причиной того, что до сих пор в литературе господствуют неверные понятия об отношении фагоцитов к бактериям, кроме неудовлетворительности методов и предвзятой идеи о роли белых кровяных шариков, служит еще недостаточность исследования случаев заражения и заболевания, оканчивающихся устранением инфекции и победой организма над бактериями. Было бы между тем в высшей степени интересно узнать роль фагоцитов в таких случаях, как мышиная септицемия у кроликов, где она производит лишь местное заболевание, у полевых мышей, которым она вовсе не прививается, или в таких случаях, как рожа с благоприятным исходом, туберкулез у собак, домовой мыши и крысы. Так как в некоторых из этих болезней мы уже

* Arch. phys. norm. et path., 1884, N 3, стр. 322, табл. VII.

знаем факт вылавливания бактерий фагоцитами, то a priori чрезвычайно вероятно, что именно благодаря деятельности этих клеток организм легко переносит заражение. Ввиду этого особенно важны бактериальные болезни, протекающие благоприятно и в то же время обнаруживающие микроорганизмы внутри фагоцитов. К числу таких нужно отнести второй вид египетского воспаления глаз, упоминаемого Кохом * и отличающегося меньшей опасностью, чем трипперное[17], и постоянным нахождением маленьких бацилл в гнойных клетках. В гное ран, образующихся на конечностях лягушек зимой и в начале весны, я находил множество тонких бацилл внутри гнойных клеток и вне их; раны эти заживали, а бациллы в то же время исчезали. При коклюше, отличающемся также благоприятным исходом, Бургером были найдены микрококки внутри слизистых и гнойных клеток мокроты.

При исследовании сибирской язвы неоднократно было замечено значительное влияние температуры. Прежде всего было указано Пастером на понижение температуры кур как на условие, способствующее их заражению. Пастер старался объяснить малую чувствительность кур к сибирской язве их высокой нормальной температурой (около 42°), действующей губительно на бацилл. На это Кох** возразил, что при нормальной температуре кур бактеридии растут в культурах очень хорошо, как это было найдено самим Пастером. Кроме того, следует припомнить, что при температуре 42—43°, при которой наблюдается ослабление сибирской язвы, оно начинается лишь спустя несколько дней, так что трудно допустить, чтобы в организме кур температура в 42° в течение одних или двух суток могла не только убивать, но и сколько-нибудь существенно ослаблять бактеридий. Указанные противоречия могут быть устранены, если мы предположим в данном случае влияние температуры

* Второй отчет холерной экспедиции. Berliner klin. Wochenschr., 1883, N 52, стр 815.

** Mitt. a. d. k. Gesundheitsamte, т. X, 1875, стр. 633.

через посредство фагоцитов. Известно, что повышение температуры усиливает движение белых кровяных шариков, а понижение замедляет или тормозит его. Если куры не заражаются при 42°, то это, на основании сообщенных выше данных, следует приписать профилактической роли фагоцитов, могущих при столь высокой температуре деятельно двигаться и вылавливать бактеридий. Искусственно понижая температуру курицы погружением в холодную воду, мы задерживаем подвижность белых кровяных шариков и этим усиливаем шансы бактеридий в борьбе.

Подобная же точка зрения может быть приложена и к некоторым другим явлениям борьбы, связанным с изменением температуры. Я имею в виду обыкновенно сопровождающее бактериальные болезни лихорадочное повышение температуры. С некоторых пор как физиологи, так и клиницисты стали возвращаться к старинному воззрению на это повышение как на целебную реакцию организма против болезнетворных веществ. Особенно определенно в этом направлении выразился Пфлюгер*, который предполагает, что посредством повышения температуры организм «заставляет окисляться вредные вещества и ферменты, лечась таким образом при помощи очищения огнем». Подробнее это положение развил ученик Пфлюгера Финклер**, который также склоняется к мысли, «что усиленное окисление должно вести к уничтожению вещества, вызывающего лихорадку». По мнению Лейдена***, лихорадка «составляет целесообразную реакцию организма, способствующую удалению вредных веществ из тела». В нашей литературе подобные же соображения были высказаны С. П. Боткиным****, который обращает внимание на высокие температуры абортивного тифа, на совпадение опасных форм дифтерита с невысокими температурами, вследствие чего он даже стал употреблять искусственное согревание

* Arch. f. d. ges. Physiol., т. X, 1875, стр. 633.
** Там же, т. XXIX, 1882, стр. 98.
*** Zeitschr. f. klin. Med., т. V, 1882, стр. 307.
**** Еженедельн. клинич. газета, 1884, № 1—5.

как терапевтическое средство при дифтерите. Констатированные случаи сильного брюшного тифа с нормальными или вообще невысокими температурами (Штрубе, Френцель, Верних), давшего, по Френцелю, 39% смертности, заставили еще более изменить ранее установившийся в науке взгляд на значение лихорадочных температур и дали новую точку зрения, высказанную Пфлюгером и другими авторами. Против этого учения можно было возразить, что собранные факты не свидетельствуют о прямом влиянии лихорадочных температур на бактерий и что последние, вообще говоря, менее чувствительны к колебаниям тепла, чем теплокровные животные. Такое соображение было в свое время высказано против Гейденрейха, полагавшего, что высокая температура при возвратном тифе непосредственно убивает спирохет, так как, по исследованиям Литтена*, спирохеты движутся нормальным образом еще при температуре 60°, а по наблюдениям Мочутковского**— при 48°, следовательно, при температуре, которая гораздо выше самого сильного жара. Приведенные выше данные о бактеридиях также указывают на то, что наиболее высокие лихорадочные температуры еще не в состоянии ослабить бацилл за то время, в течение которого они могут действовать. Даже самые чувствительные к температурам туберкулезные бациллы выдерживают высшие степени лихорадочной температуры. Хотя, по наблюдениям Коха***, эти бациллы не развиваются, если в течение трех недель поддерживать температуру в 42°, но, по его же собственным показаниям, куры (температуру которых он сам определяет в 42°) заражаются типическим туберкулезом, который «обыкновенно появляется эпидемически и нередко убивает почти всех кур птичьего двора».

Теория, по которой лихорадочные температуры являются реакцией с целью прямого уничтожения, сжигания микроорга-

* Deutsch. Arch. f. klin. Med., т. XIII, 1874, стр. 154.

** Труды врачей Третьей одесской городской больницы, вып. 111, 1877, стр. 43.

*** Mitt. a. d. k. Gesundheitsamte, т. II, стр. 41 и 66.

низмов, наталкивается поэтому на серьезные затруднения, устранимые при допущении, что повышение температуры действует на фагоциты. Со времени исследования Макса Шульце* известно, что белые кровяные шарики активируют свое действие при повышении температуры до 45 и 46°. Отсюда ясно, что лихорадочные температуры должны увеличивать подвижность фагоцитов; последняя же должна являться условием, облегчающим способность поедания[18]. На усиление деятельности фагоцитов при лихорадочных болезнях указывает и проникновение их в мускулы, мозг, где они поедают составные части этих тканей, производя в них характерные для тифа атрофические явления; на это же указывает и обилие при болезнях с продолжительными или высокими температурами фагоцитов, содержащих красные кровяные тела и образующийся из них пигмент. По всей вероятности, фагоциты, возбужденные повышенной температурой к усиленной деятельности, не только вылавливают микроорганизмы, но и поедают ослабленные тканевые элементы, которые при обыкновенных условиях им недоступны. Так как при такой оживленной борьбе могут выдерживать лишь более сильные элементы, то понятно укрепление и обновление организма, которое нередко наблюдалось после тифа. Явление это не только внешне напоминает превращение животных, но обнаруживает и внутреннее сходство с ним, так как в обоих случаях мы встречаемся с усиленной деятельностью фагоцитов, направленной к устранению ослабленных тканей и дающей простор новообразованию более сильных элементов. Я даже склонен думать, что эта способность фагоцитов повлияла на установление постоянных повышенных температур теплокровных животных. Впрочем, высказываемые мною здесь соображения я не считаю доказанными фактами, а лишь предположениями, которые могут оказать помощь при исследовании относящихся сюда явлений.

---

* Arch f. mikrosk. Anat., т. I, 1865, стр. 24.

Само собой разумеется, что признание за лихорадочными температурами роли момента, служащего к устранению патогенных бактерий, вовсе не требует, чтобы всякое повышение температуры непременно влекло за собой такие последствия. Мы видели выше, что повышение температуры у лягушек и ящериц, наоборот, обусловливает их заболевание сибирской язвой, и это совершенно понятно, если мы примем, что при таких температурах бактеридии особенно деятельно выделяют вещество, препятствующее им быть съеденными фагоцитами. Вообще при обсуждении столь разнообразных и сложных явлений как борьба между бактеридиями и фагоцитами, необходимо принимать в соображение частные условия этой борьбы и не упускать из виду основного принципа эволюционной теории. Нужно думать, что сибирская язва есть специальная болезнь теплокровных и что особенности бактеридий приобретены в борьбе именно с ними.

Подобно тому как сравнительная патология воспаления показывает нам, что это явление представляет собой реакцию против болезнетворных агентов, так и патология лихорадочных температур* все более приводит к убеждению, что они установились при помощи естественного подбора в силу пользы, оказываемой ими в борьбе с теми же агентами. Воспаление, лейкоцитоз** и повышение температуры[19] составляют рука об руку идущие три момента, противодействующие бактериям в случае их нашествия на организм. С этой — генеалогической —

* Сравнительная патология лихорадки возникнет только тогда, когда начнут изучать температурные явления у пресмыкающихся, между которыми некоторые, как, например, крупные черепахи, змеи, крокодилы, должны представляться особенно удобными объектами.

** Может показаться противоречием замеченное учеными дерптской школы уменьшение количества лейкоцитов при впрыскивании гнилостных веществ. Но весьма вероятно, что при этом впрыскиваемые вещества прямо разрушают лейкоциты, подобно тому как это было показано относительно дрожжевой болезни дафний; кроме того, по исследованиям Гофмана, уменьшение количества лейкоцитов постоянно при смертельном исходе; в случае благоприятного течения количество их увеличивается.

точки зрения, вряд ли можно согласиться с Бинцом и другими учеными, направляющими терапию к торможению активности белых кровяных тел, в которых эти ученые, смешивая реакцию против болезни с самой болезнью, видят врагов целости и здоровья организма. Устанавливая иную точку зрения на фагоциты, следует, напротив, воспользоваться средствами, даваемыми нам температурой и другими физическими и химическими факторами, с целью усиления их деятельности в борьбе против болезнетворных начал.

Факты и соображения, высказанные мною на предыдущих страницах, заключают в себе и ответ на замечания, сделанные мне несколькими авторами.

Из всего изложенного, равно как и из некоторых прежних моих статей, можно видеть, что когда я говорил о профилактической роли селезенки, то имел в виду именно находившиеся в ней в изобилии фагоциты, и если я упоминал о пищеварительных свойствах селезеночного сока, то предполагал, что в него попало содержимое фагоцитов, легко разрушающихся при добывании сока. Поэтому направленное против этого пункта возражение А. Ф. Брандта* является лишь результатом недосказанности и неполноты моей заметки о фагоцитах позвоночных.

В основание возражений Шора** легло, как мне кажется, также некоторое недоразумение, что видно из его изложения моей точки зрения. «Или одолеют фагоциты и тогда болезнь совсем не появится и больной выздоровеет,— говорит Шор,— или же количество паразитов будет столь значительно, что фагоциты с ними не справятся и тогда больной умрет». Ни в одной из моих статей, на которые ссылается Шор, я нигде не приписывал такого исключительного значения количественной стороне дела. Хотя во многих случаях исход борьбы и зависит от относительного количества борющихся сторон, но это никоим обра-

* Русская медицина, 1884, № 3.
** Там же, 1884, № 12, стр. 284.

зом нельзя выдавать за необходимое общее правило. Так, например, при заражении морской свинки сибирской язвой смертельный исход зависит не от малого количества фагоцитов, а от их неспособности поедать бактеридий, следовательно, от чисто качественного свойства. Еще в своей первой работе (о внутриклеточном пищеварении у беспозвоночных) я обратил внимание на то, что фагоциты не поедают безразлично все, что попадается, а делают некоторый выбор. Наблюдая пебринную болезнь дафний, я заметил, что пебрины в амебоидной стадии не поедаются фагоцитами, между тем как споры жадно поглощаются ими. Ясно поэтому, что при разнообразии болезней и различных свойствах бактеридий не может быть речи о той простоте явлений борьбы, мысль о которой приписана мне Шором. Ввиду необходимости определить в каждом частном случае специальные особенности и условия борьбы фагоцитов с бактеридиями, я не считаю возможным говорить об этом ранее получения каких-либо определенных данных. В приложении к возвратному тифу, на который особенно напирает мой оппонент, могу заметить следующее. На вопрос, почему мои фагоциты не съели заразы в течение всего продромального периода, я, к сожалению, не могу привести ответа, основанного на фактических данных, но отсюда я еще не вижу необходимости отказаться от положения, что фагоциты суть терапевтические органы нашего тела. Может быть (если мы вместе с Шором пойдем по пути догадок), фагоциты вовсе не способны поедать заразы возвратного тифа при нормальной температуре, а нуждаются для этого в содействии лихорадочной температуры; а быть может, и последняя действует не только путем оживления фагоцитов, но и лишает спирохет способности выделять ядовитую жидкость, причем для этого требуется период в несколько дней, и т. д. и т. д. Я думаю, что в интересах теории фагоцитов крайне важно изучить такую болезнь, как возвратный тиф, и полагаю, что после тщательного ее обследования можно будет поставить правильно вопрос о том, в какой степени она противоречит теории или вяжется с нею[20].

Возражения Васильева* отличаются от предыдущих тем, что основаны на самостоятельном исследовании отношения лейкоцитов к микроорганизмам, развивающимся при септицемии зеленой лягушки. Васильев приходит к заключению, что «белые кровяные тельца не только не в состоянии вылавливать патогенных, инфицирующих бактерий, но, напротив, эти последние, при помощи бесцветных кровяных шариков, быстро попадают в самые отдаленные уголки человеческого или животного организма и пользуются этими блуждающими клетками как материалом для своего питания». Вывод этот, прямо противоположный моей точке зрения, Васильев основывает: 1) на своих наблюдениях над септицемией лягушек и 2) на исследовании Коха о туберкулезе. Так как, по словам Васильева, лягушачья септицемия характеризуется «исходом обыкновенно в смерть», т. е., по теории фагоцитов, победой бактерий над последними, то ясно, что белые кровяные шарики должны при этом не уничтожать септических бактерий, а становиться их жертвой. Если бы поэтому оказалось не подлежащим сомнению, что эти бактерии обладают способностью паразитировать внутри лейкоцитов (что a priori вовсе не невероятно и ни малейшим образом не опровергает учения о фагоцитах), то и тогда этот факт не представлял бы противоречия моей точке зрения. Из статьи Васильева мы видим, однакоже, что положение его далеко нельзя считать доказанным. Он основывает его главным образом на том, что в первый или второй день после прививки септической крови в спинной лимфатический мешок здоровой лягушки, при самом тщательном микроскопическом исследовании препаратов как свежей крови, так и обработанной по способу Эрлиха, в ней не удается открыть свободных бактерий,— в этот период они всегда лежат в протоплазме белых кровяных телец. Здесь все основано на нахождении в крови такого мелкого и трудно отличаемого предмета, как микрококки, причем Васильев исследовал, ра-

* Еженедельн. клинич. газета, 1884, № 12, стр 167

зумеется, не всю кровь, а лишь пробы ее. Всем памятны неверные выводы о сибирской язве, основанные также на ненахождении в септической крови бактеридий; разница в обоих случаях та, что бактеридий несравненно легче распознать, чем микрококков, что, разумеется, еще более увеличивает недоказательность положения Васильева. Способ Эрлиха, при котором кровь размазывается по стеклу, высушивается, нагревается, красится, обесцвечивается и т. д., такого рода, что при нем заведомо лопаются клетки, в особенности такие, которые содержат посторонние тела, а тем более лейкоциты, которые, как известно, легко разрываются даже при простом добывании крови. Ввиду этого, даже если бы утверждение Васильева было по существу вполне справедливо, то и тогда было бы крайне аномально, чтобы ни один микрококк не освободился искусственно из клетки и не попал в кровяную сыворотку. Кроме проб крови, нужно было бы также исследовать и лимфу, в которую впрыскивал Васильев септицемическую кровь. Далее, нужно иметь в виду, что если из наевшейся клетки бактерии по какой-либо причине успеют освободиться раньше, чем они будут умерщвлены, то они, разумеется, могут размножаться в крови. Вообще же следует заметить, что для решения таких основных вопросов, как отношение фагоцитов к бактериям, необходимо, вначале по крайней мере, выбирать объекты более подходящие, чем септицемические микрококки. Я упомянул выше, что за неимением хорошего материала я сначала хотел решить эти вопросы на «септицемических бациллах лягушки»*, но должен был отказаться от своего намерения.

Ответ на второй аргумент Васильева, относящийся к туберкулезным бациллам, заключается уже в представленных выше

---

* Васильев полагает, что я имел дело не с септицемией, а с простым гнилостным заражением. Против этого считаю нужным сказать, что исследованная мною болезнь легко прививается при помощи ничтожного количества заразы от одной лягушки к другой, ведет к смерти и вообще по всем признакам представляет настоящую бациллярную септицемию.

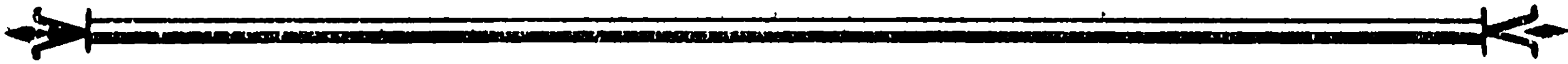
замечаниях моих по поводу работы Коха. Добавлю здесь только, что Васильев передает как факт ни на чем не основанное соображение Коха о малой продолжительности жизни бацилл и потому упускает из виду значение предполагаемого этим автором вымирания бацилл внутри гигантской клетки.

В заключение своей статьи Васильев высказывается против моего предположения о профилактической роли селезенки. К органу этому, поскольку он является большим скоплением фагоцитов, применимо то, что доказано относительно последних. Так как мои исследования о сибирской язве вполне подтверждают учение о фагоцитах, то тем самым они дают и новую опору гипотезе о значении селезенки.

Заканчивая свои замечания, я должен обратить внимание на то, что генеалогическая точка зрения значительно облегчает суждение о болезненных процессах вообще и о борьбе фагоцитов с бактериями в частности. Основываясь на том, что эта борьба является результатом длинного хода развития, необходимо допустить различные формы и стадии приспособления как со стороны фагоцитов, так и со стороны бактерий. В то время как первые могли выработать различные усовершенствования для вылавливания, поедания и переваривания бактерий, последние должны были также претерпеть ряд приспособительных изменений с целью большего противостояния фагоцитам. В силу этого бактерии стали выделять яды, окружать себя плотной оболочкой и приобрели, по всей вероятности, еще такие приспособительные свойства, которые до сих пор остаются нерасследованными. Очень возможно, что некоторые микроорганизмы с течением времени получили способность противостоять пищеварительному действию фагоцитов и потому из пищи последних превратились в их паразитов; если бы такой пример и был доказан, то он так же мало говорил бы против учения о фагоцитах как, например, случаи нахождения живых паразитов в кишечном канале лягушки говорят против того, что кишечный канал лягушки есть орган пищеварения и что лягушка поедает живых

беспозвоночных, и так же мало, как нахождение живых Zooxantella внутри энтодермических клеток Coelenterata говорит против того, что эти клетки служат для принятия и переваривания мелких организмов.

В заключение считаю своим приятным долгом выразить благодарность Н. Ф. Гамалее, взявшему на себя труд приготовления культур сильных и ослабленных бактеридий.



ОСЛАБЛЕНИЕ СИБИРЕЯЗВЕННЫХ БАКТЕРИДИЙ В КРОВИ НЕВОСПРИИМЧИВЫХ БАРАНОВ

Многократные[21] опыты показали мне, что при введении сибиреязвенного вируса невосприимчивым животным или при введении восприимчивым животным ослабленных по методу Пастера бактеридий эти микробы делаются добычей лейкоцитов, которые их захватывают, убивают и поступают с ними, как амебы, кормящиеся осцилляриями или другими водорослями. Окрашивая водным раствором везувина свежие препараты из экссудата, образовавшегося вокруг введенных бактеридий, можно легко констатировать, что лейкоциты окружают своей протоплазмой живых бактеридий, а через некоторое время захваченные микробы оказываются погибшими и принимают при окраске коричневый цвет, так как везувин способен окрашивать только мертвых бацилл.

Постоянство описанных явлений настолько очевидно, что лейкоцитарная реакция служила мне для прогноза при суждении о влиянии на организм введенных в него бактеридий. Обнаруживая на другой день после введения всех или большинство введенных микробов внутри лейкоцитов, я мог предсказать благополучный исход; наблюдая большое количество свободных бактеридий рядом с лейкоцитами, лишенными бацилл, я мог быть уверен в смертельном исходе инфекции.

Получив убедительные доказательства важной профилактической роли лейкоцитов, я задал себе вопрос: способны ли бактеридии размножаться в крови невосприимчивых животных, но вне организма? Чтобы получить на это ответ, я брал кровь

от различных животных в капиллярные пипетки, закрытые ватой, а затем засевал в них споры сибиреязвенных бацилл или их вегетативные формы. Через некоторое время (24—48 часов) я наблюдал во всех случаях, без исключения, обильный рост бактеридий то в виде более или менее длинных палочек, то (большинство) в виде очень длинных закругленных нитей. Засеянная кровь происходила от животных, различно относящихся к бактеридиям. Это была, с одной стороны, кровь нормальных животных — свинок и кроликов; с другой стороны — кровь баранов*, невосприимчивых после предохранительных инъекций по методу Пастера, Шамберлана и Ру, и, наконец, кровь одной невакцинированной овцы и собаки, естественно невосприимчивой к сибирской язве. Несмотря на различное происхождение, вся эта кровь дала обильные культуры бактеридий. При содержании их при температуре 16—18° споры появлялись редко, а в термостате д'Арсонваля[22] при 36° бактеридии давали споры в изобилии. Все инъекции бацилл со спорами, независимо от происхождения этих культур из крови кроликов или свинок, или невосприимчивых баранов, вызывали гибель кроликов.

Дело обстояло по-другому при введении бактеридий без спор. Когда посев делался в кровь кроликов или свинок, введение этой культуры под кожу кроликов вызывало их смерть с типичными признаками сибиреязвенной инфекции**. Но с культурой из крови двух невосприимчивых после вакцинации баранов результат получился иной. Несмотря на то, что бациллы хорошо размножались, они оказались значительно ослабленными. Из десяти молодых чистых кроликов среднего веса девять*** оказались нечувствительными к значительным дозам

* Эти животные были мне любезно предоставлены Ценковским и Скадовским.

** Для этого надо вводить молодые культуры, не старше двух дней. Старые шестидневные культуры не вызывают смерти кроликов.

*** Два кролика были привиты культурой из крови вакцинированного барана; эта кровь была засеяна агаровой культурой. Четыре других полу-

(от 0,5 до 1 см³) 48-часовой культуры. Один погиб через 55 часов*; его кровь и все органы содержали бактеридий, как во всех случаях сибирской язвы у животных этого же вида.

В качестве контроля я пользовался кровью овцы, не подвергавшейся предохранительному лечению. Два кролика, привитые бациллами, выращенными в течение 48 часов в крови этой овцы, погибли от сибирской язвы при обычных явлениях. Однако у этой овцы, после введения большой дозы вируса от сибиреязвенного кролика, на месте инъекции образовался абсцесс; животное выжило. Это показывает, что для ослабления культур не необходима кровь *совершенно* невосприимчивых животных. Мои исследования над бациллами, культивированными в крови собак, естественно невосприимчивых к сибирской язве, показали, что в этом случае ослабления не происходит. Три кролика, дважды привитые такими культурами, погибли через 28, 36 и 50 часов.

Несмотря на то, что эти данные подтверждают наблюдения об ослаблении бактеридий, культивированных в крови невосприимчивых баранов, я не в состоянии в настоящий момент дать удовлетворительное объяснение этому феномену. Изучая эти культуры под микроскопом, я был поражен количеством лейкоцитов, скоплявшихся вокруг сибиреязвенных нитей и иногда совершенно их закрывающих. Некоторые бациллы были полностью поглощены лейкоцитами и погибали в них, что можно было констатировать, применяя окраску везувином. Очевидно, низкая температура, при которой находились лейкоциты, не лишала их способности переваривания. Может быть, такие температурные условия даже содействовали этому. Так, например, я наблюдал, что лейкоциты лягушки лучше поглощают бактеридий при низких температурах, чем при 35°. С другой стороны,

чили споровую культуру. Четырем последним введена жидкость из селезенки сибиреязвенного кролика. К этой группе принадлежит кролик, который не перенес введения ослабленных бацилл.

* Мыши восприимчивы к культурам, ослабленным в крови вакцинированных баранов

я должен отметить, что в культурах в крови собак лейкоциты вместо того, чтобы скопляться вокруг нитевидных форм, оказывались совершенно разрушенными и превращенными в бесформенную массу; лейкоциты кроликов, хоть и оставшиеся живыми в двухдневной культуре, были также неспособны поглощать бактеридий. Я далек от мысли считать указанные наблюдения за доказательство способности лейкоцитов иммунных баранов ослаблять бактеридий. Но, если для объяснения причины ослабления пришлось бы сослаться на клеточные элементы, то я выбрал бы лейкоциты или секретируемые ими вещества, так как их бактерицидная роль уже доказана.

В результате моих исследований два вопроса должны быть поставлены для изучения: 1) причины ослабляющего действия крови невосприимчивых баранов и 2) вакцинирующие способности ослабленных культур[23].



О БОРЬБЕ КЛЕТОК ПРОТИВ РОЖИСТОГО СТРЕПТОКОККА

К ВОПРОСУ О ФАГОЦИТАРНОМ УЧЕНИИ

С тех пор[24] как стали подробно изучать распространение бактерий в больном организме, многие исследователи обратили внимание на наличие паразитов в протоплазме лейкоцитов. Впервые это обнаружили Клебс, Билэ, Вальдейер, Фриш и Бирш-Гиршфельд*. Последний описал это явление более подробно. Хотя названные авторы обнаруживали бактерий преимущественно в гнойных клетках, но им было, повидимому, известно и о нахождении кокков внутри белых кровяных телец. Так, например, Бирш-Гиршфельд сообщает, что при исследовании крови больного корью «диплококки были совершенно ясно видимы в протоплазме белых кровяных телец». Но установленный им факт не показался автору чем-то необычайным, тем более что бактерии вели себя по отношению к лейкоцитам, как вообще всякие «мелкомолекулярные тела, попадающие в кровяное русло». Замечательно то, что открывший наличие бактерий внутри лейкоцитов Клебс в своей полемике против принципов целлюлярной патологии резко высказался против гипотезы о клеточной реакции на внедрение бактерий. В брошюре, написанной им через несколько лет после упомянутого открытия, он говорит: «По нашему убеждению, можно сделать определенный вывод о том, что собственно клеточной силы, восстающей против повреждения и ведущей с врагом своего рода борьбу,

* Schmidt's Jahrbuch, т. CLXVI, 1875, N 5, стр. 183, 187, 193.

этой клеточной жизненной силы вообще не существует. Изменения, появляющиеся после повреждения клеток, всегда носят пассивный характер»*.

Так как находящихся в лейкоцитах бактерий сравнивали с другими поглощенными инородными телами, то были убеждены в роли амебоидных клеток как распространителей микроорганизмов в человеческом или животном организме, причем специально подчеркивалось вредное действие лейкоцитов. О возможности воздействия живых клеток на находящихся в них бактерий вообще не думали. Насколько широко были распространены подобные взгляды, яснее всего видно из работ Коха, который в своих всеобъемлющих и блестящих исследованиях над бактериями неоднократно наблюдал заключенных в клетках бактерий. Но он полагал, что клеточное содержимое представляет собой хорошую питательную среду для многих патогенных бактерий, и настаивал на том, что сибиреязвенные палочки размножаются внутри клеток лягушек, несмотря на иммунитет лягушек к сибирской язве. Гибель туберкулезных бацилл внутри гигантских клеток он связывал с кратким жизненным циклом этих бактерий, а не с воздействием на них клеток, в которых они находятся.

Если, с одной стороны, бактериальные включения в клеточной плазме рассматривались с указанной точки зрения, то, с другой стороны, полагали, что животный организм освобождается от микроорганизмов посредством своих секреторных органов. Так, Флюгге**, как и многие другие исследователи, полагал, что попавшие в поток крови бактерии «быстро удаляются из организма через почки или же другие органы», так что «удаление их часто совершается быстрее, чем размножение». Кроме того, верили в целебное действие воспалительной реакции вследствие «повысившейся энергии обмена в ткани и

* Цитировано по Вирхову: «Krankheitswesen u. Krankheitsursachen». Virchow's Archiv, т. LXXVIII, 1870, стр. 11.

** Fermente u. Mikroparasiten, Leipzig, 1883, т. I, стр. 255.

еще более облегченном удалении и выделении проникших дробянок».

В том же году, когда были написаны цитированные строки Флюгге, я опубликовал работу о внутриклеточном переваривании мезодермалных клеток*, в которой, исходя из общей точки зрения на роль и генеалогию мезодермы, я пришел к выводу, что эта ткань должна в очень значительной мере участвовать в оздоровляющей деятельности животного организма, в частности, в уничтожении проникших микроорганизмов. Вначале я основывался на моих наблюдениях о захватывании бактерий мезодермальными клетками различных беспозвоночных (Bipinnaria, Ascidia, Phyllirhoë), но скоро стал искать других доказательств. Убедившись в том, что проверочное исследование на позвоночных не приведет к получению абсолютно надежных и очевидных результатов, я обратился к изучению болезней беспозвоночных, которые отличались бы более простым строением, меньшими размерами и прозрачностью. Когда полученные при этом результаты привели к установлению общих принципов, я перешел к изучению в менее благоприятных условиях болезней позвоночных, взяв при этом за основу сибирскую язву. Совпадающие результаты этих работ, свидетельствующие о значительной роли фагоцитов (главным образом мезодермальных фагоцитов и клеток соединительной ткани) в их активной борьбе против микроорганизмов, хотя и позволяют в большей мере, чем прежде, обобщить основы фагоцитарного учения, но одновременно побуждают к новым исследованиям для дальнейшего подтверждения этого учения. Так как задача состоит главным образом в том, чтобы детальнее проследить целительный процесс в организме, то в качестве наблюдаемого объекта нужно было выбрать инфекционную болезнь, вызванную хорошо известным микроорганизмом, и всегда оканчивающуюся выздоро-

* Напечатано в «Arbeiten d. Zool. Inst. zu Wien», т. V, вып. 2, стр. 161 Я позволю себе цитировать эту работу, потому что незнакомство с ней некоторых критиков привело к различным недоразумениям.

влением. Сначала я подумал о возвратном тифе, отвечающем предъявленным требованиям, но представляющем некоторые трудности в связи с изучением его на обезьянах. Так как эта болезнь поражает главным образом паренхиматозные органы, то производимого обычно у людей исследования крови недостаточно, чтобы ознакомиться с сущностью борьбы фагоцитов против спирилл; для этого прежде всего необходимо исследование селезенки на различных стадиях болезни. Несмотря на все старание, я не смог разрешить этой задачи, так как возвратный тиф совершенно исчез у нас за последние годы. Поэтому пришлось выбирать другую болезнь, и я остановился на роже. Вызванная достаточно изученным и легко определяемым микроорганизмом, эта болезнь легко локализуется и сопровождается характерной реакцией, ведущей в подавляющем большинстве случаев к победе человеческого организма. Но так как при этом заболевании совершенно невозможно проследить борьбу с такой же полнотой и точностью, как при грибковом заболевании дафний, то пришлось ограничиться только ответом на вопрос: отвечают ли основные явления, наблюдаемые при заболевании рожей, постулатам фагоцитарного учения и если отвечают, то в какой степени? Если бы фагоциты действительно участвовали в лечебном процессе, как того требует это учение, то их деятельность должна была бы проявляться в чем-то конкретном. В противном случае рожа оказалась бы болезнью, в которой исцеление достигается без помощи фагоцитов, другими средствами.

Чтобы получить представление о микроскопических процессах при роже, просмотрим новейшие руководства. У Циглера*, не признающего фагоцитарную теорию, мы находим следующее описание названной болезни: «Рожа — острое воспаление кожи, вызываемое стрептококком, проникшим через мелкие ранки в кожу, и распространяющееся преимущественно по лимфатическим сосудам. При соответствующих условиях кокки из лимфатических сосудов проникают в смежную ткань. Там, где

* Handbuch d. path. Anatomie, 4 изд., т. II, 1886, стр. 138.

поселяются и размножаются эти организмы, они ведут к дегенерации ткани и воспалению, но дегенерация редко распространяется на более широкие участки ткани».

Анатомические изменения, помимо гиперемии, состоят из очень значительных серозных, иногда фибринозных инфильтратов кожи и подкожной соединительной ткани. Отеки образуются вследствие набухания, разжижения и распада эпителия мальпигиева слоя. Так как такое разжижение эпителия появляется в виде отдельных очагов, то сначала образуются маленькие полости, отделяющиеся друг от друга изогнутыми и веретенообразно вытянутыми клетками. Позднее они погибают. Циглер совсем не коснулся вопроса о взаимодействии кокков и клеточных элементов и о реакции тканей при рожистом воспалении, хотя ему небезизвестны были превосходные работы Фелейзена.

В изложении Корниля и Бабеша* внимание фиксируется на некоторых изменениях ткани, на диапедезе лейкоцитов, на увеличении числа неподвижных клеток соединительной ткани. Что же касается особого отношения стрептококков к клеткам, то кратко упоминается только о нахождении их внутри живых клеток, а о поглощении их лейкоцитами ничего не сообщается.

В своих фотограммах и объяснениях к ним Кох** указывает на присутствие стрептококков между гнойными клетками, не упоминая о поглощении их последними. В новейшей монографии о роже Денюсэ*** подробно обсуждаются гистологические изменения, но о реакции между лейкоцитами и стрептококками нет никаких указаний.

При таких условиях легко было бы проверить, что лейкоциты или другие фагоциты не имеют отношения к рожистым стрептококкам, и, следовательно, процесс излечения совершается без их участия. Исследования Фелейзена****, хотя и

* Les bactéries, 2 изд., 1886, стр. 299.

** Mitt. a. d. k. Gesundheitsamte, т. I, 1881.

*** Etudes sur la pathogénie et l'anatomie pathologique de l'Erysipele, Paris, 1885.

**** Deutsche Zeitschr. f. Chir., т. XVI, 1882, стр. 395, 496.

цитированные вышеназванными авторами, но недостаточно ими учтенные (только одна работа Коха появилась перед опубликованием первого печатного труда Фелейзена), не допускают такого заключения. У этого автора мы находим следующие важнейшие данные о рожистом процессе. На внешне здоровых, не воспаленных частях кожи, лежащих на границе с покрасневшими участками, находятся, по мнению Фелейзена, свободные стрептококки. По краям воспаленных областей «заметна мелкоклеточная инфильтрация, захватывающая лимфатические пространства, еще обильнее заполненные кокками, чем вышеописанные места. Среди бактериальных цепочек и вокруг них расположены блуждающие клетки; чем значительнее их скопления, тем больше бактерий они покрывают.. Большое количество кокков проникает в клетки. Некоторые клетки как будто набиты ими; бактерии, находящиеся между клетками, уменьшаются в числе по мере усиления процесса и расположены уже не в виде цепочек, а поодиночке среди сильно зернистых клеток воспалительного инфильтрата». При исследовании лоскутков кожи, снятых с мест, ближе расположенных к воспалительному очагу, Фелейзен обнаружил распространившуюся через кожу на подкожную клетчатку воспалительную инфильтрацию «...только в местах, где скопление кокков было особенно большим, воспалительная реакция была более диффузной, равномерно захватывающей всю кожу. Блуждающие клетки оказывались зернистыми; я не могу еще решить, представляют ли отдельные из этих зернышек бактерий, захваченных клетками; между клетками кокки больше не обнаруживаются». Свои наблюдения Фелейзен объединяет следующим образом. Он различает три зоны рожистого воспаления: «Периферическая, макроскопически еще не измененная; при микроскопическом исследовании лимфатические пространства в этой зоне оказываются заполненными микрококками в стадии энергичного деления. К ней примыкает вторая зона, соответствующая макроскопически видимому краю покраснения; она характеризуется началом воспалительной реакции ткани, выражающимся в том, что

между кокками и вокруг них появляются многочисленные блуждающие клетки, частично захватывающие кокков и вытесняющие их. В третьей зоне кокков совсем нет; имеется только мелкоклеточная инфильтрация; воспалительная реакция достигла высшей точки своего развития». На бледнеющих участках кожи возвращение к норме происходит совершенно так же, как при обыкновенной резорбции воспалительного инфильтрата, с той разницей, что при рожистом воспалении restitutio ad integrum происходит с особой быстротой.

Из всего вышесказанного следует, во-первых, что представленная Фелейзеном картина процесса рожистого воспаления согласуется с требованиями фагоцитарного учения. Согласно такому толкованию, сущность рожистого воспаления сводится к тому, что в результате размножения стрептококков возникает воспалительная реакция, причем выселившиеся лейкоциты пожирают пришельцев. Для того, чтобы ближе ознакомиться с течением рожистого воспаления и проверить интересные результаты Фелейзена, я предпринял исследование нескольких (7) случаев рожи, причем некоторые закончились смертью, а другие выздоровлением. Материал был получен из здешней больницы[25] при любезном посредничестве докторов Войно и Строганова, которым я приношу большую благодарность. Откладывая подробное, иллюстрированное рисунками описание моих наблюдений для позднейшего издания, в котором я думаю объединить различные главы, относящиеся к биологии фагоцитов, я дам здесь только сжатое описание полученных результатов.

Исследование двух окончившихся смертью случаев рожистого воспаления у двух очень истощенных субъектов показало массовое скопление рожистых кокков в коже и подкожной клетчатке, причем бактерии располагались свободно, большей частью в лимфатических пространствах. Для полного объяснения полученных данных я упомяну здесь о некоторых картинах, наблюдавшихся на срезах пораженных участков кожи. В срезах покрасневшего участка кожи 49-летнего мужчины (при вскры-

тии установлена недостаточность митрального клапана, артериосклероз, гипертрофия сердца, цирроз печени и рожистое воспаление правой нижней конечности) количество кокков в различных местах неодинаково: разбросанные в одних местах, в других они образуют компактные скопления. Большей частью кокки расположены в виде цепочек, местами же, где они представляют большие скопления, они лежат в виде неправильных, состоящих из отдельных кокков, кучек, среди которых залегает немного коротких цепочек. Между значительными массами кокков находится немного круглых клеток, частично распавшихся. Вообще клеточная инфильтрация воспаленной кожи невелика; только в отдельных местах расположены более значительные скопления лейкоцитов. Кроме того, замечается увеличение количества неподвижных соединительнотканных клеток. На срезах кожных участков, граничащих с рожистым воспалением, количество стрептококков сравнительно невелико, и воспалительная реакция местами ясно выражена. Данные, полученные при изучении подкожной клетчатки, совпадают с результатами, полученными на коже. Здесь также отмечаются довольно большие скопления кокков и по сравнению с количеством лейкоцитов большое скопление неподвижных клеток. Несмотря на длительные и повторные исследования целых серий срезов, я не мог найти клеток, содержащих бактерий. Картина, наблюдаемая в препаратах, полученных в случаях рожистого воспаления, закончившихся выздоровлением, значительно отличается от описанной. Здесь воспалительная инфильтрация в общем гораздо значительнее, и находимые лейкоциты содержат рожистых кокков. Особенно подробно был мною исследован случай гангренозного рожистого воспаления, так как при этом можно было получить для исследования значительные лоскуты кожи. С вырезанных кусков были сделаны мазки на покровных стеклах для приготовления препаратов по методу Эрлиха; затем эти куски кожи были помещены в крепкий спирт, после чего были приготовлены срезы. Высушенные препараты я окрашивал обыкновенным водным раствором метиленовой синьки, срезы же —

растворами той же краски в анилиновой воде и преимущественно Леффлеровской щелочной метиленовой синькой. Наблюдения велись почти исключительно с масляной иммерсией (1/18 Цейсс) с применением осветительного прибора Аббе.

При исследовании окрашенных сухих препаратов, если последние были приготовлены из кусков кожи без некроза, я мог наблюдать большое количество лейкоцитов, из которых многие были пустыми, другие содержали бо́льшие или меньшие количества кокков. Последние были заключены в протоплазму клеток, часть из них располагалась цепочкой, часть же в виде отдельных микрококков, нередко составлявших целые скопления. В некоторых случаях такие скопления были окружены светлой вакуолей совершенно так же, как при пищеварительном процессе у протозоа. Лейкоциты содержали обычно довольно значительное количество кокков, которые в некоторых клетках заполняли почти всю клетку. Следует отметить, что некоторые содержали значительное количество кокков, другие же, лежащие рядом фагоциты не содержали их вовсе — явление, указывающее на то, что не все фагоциты обладают одинаковой фагоцитарной способностью и что только некоторые из них выполняют эту функцию. При дальнейшем исследовании таких лейкоцитов, поглотивших бактерий, я мог рассмотреть, наряду с резко очерченными кокками, зернышки различной величины, окрашенные так же, как бактерии, но отличающиеся от них величиной и неправильностью очертаний. В других лейкоцитах находились преимущественно вышеописанные формы, а в некоторых клетках я не мог обнаружить кокков, а только неправильной формы зернышки. Так как можно было наблюдать переходные формы между последними и микрококками, то можно предположить, что захваченные кокки распадаются на мельчайшие зернышки. Это предположение вполне согласуется с приведенным выше заключением Фелейзена.

Если лейкоциты с захваченными бактериями в сухих препаратах не являются редкостью, то количество кокков, свободно расположенных между клетками, никак нельзя назвать боль-

шим. В поле зрения можно найти единичных бактерий, частично сохранивших вид цепочки, частично же рассыпанных в виде изолированных зернышек. В действительности же число свободных бактерий еще менее значительно, так как нет сомнения, что при высушивании препарата некоторые лейкоциты лопаются и освобождают заключенных в них кокков.

Совсем другую картину мы видим при исследовании сухих препаратов, приготовленных из гангренозных отрезков кожи. Здесь количество лейкоцитов значительно меньше, причем большинство из них в состоянии распада. Совсем неизмененные клетки находятся в меньшинстве. В таких препаратах лейкоциты, содержащие бацилл, я встречал только в виде редких исключений. Зато количество свободных кокков было чрезвычайно велико. Незначительная часть их сохраняла форму стрептококков, остальные располагались по одному или в виде диплококков и небольших скоплений. В культурах они росли, как стрептококки, не отличающиеся от рожистых или гнойных стрептококков. При посевах на твердые среды обнаруживалась по середине штриха бурая черта, не такая темная, но более узкая, чем описанная Розенбахом для *Str. pyogenes*. На основании моих данных я должен согласиться с теми исследователями, которые идентифицируют в морфологическом и культурном отношении *Str. erysipelatis* со *Str. pyogenes*[26]. Прививка культур в кроличьи уши вызывала незначительное покраснение и припухлость, которые вскоре исчезали.

Срезы с тех и других кусков кожи дали результаты, совпадающие с полученными на сухих препаратах. Срезы, окрашенные вышеупомянутым способом, исследовались частью in toto, частью после предварительного расщипывания. Последняя манипуляция производилась для изоляции отдельных составных частей ткани и облегчала более точное наблюдение клеток, содержащих бактерий, так как последние, сдвигаемые покровным стеклом, могли быть рассмотрены со всех сторон.

Таким образом, я мог с желаемой ясностью констатировать, что наличие кокков в лейкоцитах является регулярным и

частым явлением, наблюдаемым при исследовании не некротизированных кусков кожи. Совершенно так же, как в сухих препаратах, я мог найти там стрептококков и отдельных микрококков. При просмотре этих срезов мне стало яснее, чем при исследовании сухих препаратов, что наряду с лейкоцитами, наполненными бактериями, имеется гораздо большее количество их, не содержащих ни одного кокка. В срезах гангренозных кусков кожи я или совсем не находил таких лейкоцитов, содержащих бактерий, или очень редко; зато обнаруживалось много пустых, большей частью распавшихся лейкоцитов, и между ними бесчисленное количество кокков. Дегенерацию и отмирание гнойных клеток можно было установить по полному распаду ядер и их превращению в мелкие зернышки неправильной формы, теряющие способность воспринимать окраску. В последней стадии наиболее пораженные участки превращались в массу гомогенных глыбок, представлявших собой погибшие лейкоциты, между которыми скапливались целые кучки стрептококков и отдельные микрококки.

В дальнейших исследованиях я обнаружил все переходные стадии между гангренозной кожей и находящейся в периоде выздоровления. Лейкоциты в состоянии распада оказывались рядом с нормальными; скопление стрептококков чередовалось с местами, где имелись лишь единичные кокки. Все мои наблюдения указывали на то, что между рожистыми стрептококками и лейкоцитами ведется энергичная борьба, решающаяся в пользу тех или других. В случаях со смертельным исходом, при недостаточной воспалительной реакции, стрептококки получают перевес, следствием чего eo ipso является отсутствие поглощения бактерий лейкоцитами. Победа стрептококков на гангренозных участках кожи могла наблюдаться и в случаях, окончившихся исцелением, причем незахваченные рожистые стрептококки могли беспрепятственно размножаться и продолжать свое существование. Захватывание бактерий лейкоцитами пропорционально интенсивности реакции и связано с исцелением пораженного участка кожи. Таким образом, мои наблюдения согласуются

с данными Фелейзена и могут служить дальнейшей опорой для теории о целебной роли фагоцитов. Мне не удалось до сих пор наблюдать стадии, когда рожистое воспаление было уже закончено и когда свободно лежащие кокки уже не обнаруживались, так что в этом вопросе я должен был ограничиться ссылкой на работу Фелейзена.

Описанная борьба между лейкоцитами и стрептококками отнюдь не исчерпывает всей суммы клеточных патологических процессов при роже. Какое бы значение ни имела сама по себе воспалительная реакция, сопровождаемая массовым диапедезом лейкоцитов, все же не следует оставлять без внимания процессы в самой соединительной ткани (как в коже, так и в подкожной клетчатке). Как указывают цитированные выше авторы, неподвижные клетки в течение рожистого воспаления начинают делиться. Наблюдения показывают, что полигональные клетки эпителия с большими круглыми ядрами, содержащими одно, два или несколько ядрышек, часто обнаруживаются в момент деления, причем на ядре можно было проследить все стадии митотического процесса. Пролиферацию можно наблюдать в некотором отдалении от места борьбы между стрептококками и лейкоцитами, но только в тех местах, где воспалительный процесс сопровождается значительным скоплением лейкоцитов.

Между вышепоименованными клетками находятся здесь веретенообразные, удлиненные, с амебоидными отростками клетки, а также совсем уплощенные эпителиоидные тканевые элементы, кажущиеся крупнее лейкоцитов и отличающиеся разнообразной формой ядер. В то время как ядра лейкоцитов большей частью лопастные, фрагментированные и сильно окрашивающиеся метиленовой синькой, ядра этих более крупных клеток простые, круглые или овальные, слабо окрашены и имеют ясно видимые ядрышки. Но такая структура неподвижных клеток свойственна не только рожистому воспалению. Совсем недавно на это явление, встречающееся при искусственно вызванном воспалении подкожной клетчатки у кроликов,

указывал Шелтема*. Он особенно подчеркивал, что эти клетки становятся подвижными и удаляются от места образования. Точно такие же клетки нашел Корниль** при флегмоне; он считает их освободившимися соединительнотканными клетками и приписывает им абсолютно пассивную роль. Они наблюдались и другими авторами, которые (например, Конгейм***) считают их постоянными спутниками всякого экссудативного воспаления. «Что означают подобные образования и откуда они происходят?»— спрашивал Конгейм. Этот исследователь, как и его ученики, считал, что эти элементы происходят от лейкоцитов, вышедших из сосудов. Он, как и Циглер, подчеркивал, что подобные клетки возникают из других лейкоцитов, причем некоторые гнойные тельца сливаются с другими. Хотя и можно с уверенностью принять, что часть клеток, о которых идет речь, является неподвижными соединительнотканными клетками, приобревшими подвижность, но, с другой стороны, нельзя отрицать, что сходные элементы берут свое начало от видоизменившихся блуждающих клеток (о чем еще будет сказано ниже). Что касается роли больших клеток, то прежде всего надо заметить, что все они — ясно выраженные фагоциты. Уже многие исследователи подчеркивали, что эти клетки часто содержат внутри себя твердые тела; но в то время как Конгейм говорит о внедрении гнойных клеток в большие клетки, Шелтема предполагает, что последние поглощают продукты распада клеток, а иногда и «целые лейкоциты, обнаруживающие только начало дегенерации». Мои собственные наблюдения подтверждают последнее предположение и показывают, что крупные клетки действительно в состоянии поглощать как целые лейкоциты, так и их обломки и многие другие твердые тела. Так как нельзя составить себе суждение о происхождении каждой такой клетки, то я предполагаю все подобные элементы объединить

* Deutsche Wochenschr., 1886, N 27, стр. 461.

** Cornil et Babes. Les Bactéries, 2 изд., 1886, стр. 311.

*** Vorlesungen über allg. Pathol., 2 изд., т. I, 1882, стр. 338.

под общим названием «макрофагов», под которым я подразумеваю большие фагоциты, содержащие, как правило, простое (не дольчатое) ядро; их ядра, круглые или чаще овальные, отличаются обильным содержанием клеточного сока и имеют одно или несколько ядрышек. «Микрофагами» я называю более мелкие амебоидные клетки с интенсивно окрашивающимися, большей частью дольчатыми фрагментированными ядрами и очень бледно окрашивающейся протоплазмой. Хотя микрофаги представлены исключительно лейкоцитами, все же оба эти понятия не вполне совпадают, так как не все лейкоциты — микрофаги; те же из них, которые превращаются в крупные, отчасти неподвижные клетки, перестают быть микрофагами.

Как мы уже видели, в процессе рожистого воспаления также образуются макрофаги, причем их возникновение из неподвижных клеток документируется на основании наблюдаемого митоза. На некоторых участках пораженной подкожной клетчатки часто можно найти необычайно большие количества макрофагов. Но какое значение имеют эти фагоциты при данном заболевании? Сколько бы я ни исследовал этот вопрос, всегда я прихожу к одному и тому же выводу, что макрофаги не в состоянии проглотить ни одного кокка[27]. В то время как в ближайшем соседстве лежат целые массы рожистых стрептококков, частью поглощенных микрофагами, все без исключения макрофаги свободны от них. Мне также не удалось найти микрофагов с кокками в протоплазме макрофагов. Активная борьба со стрептококками при рожистом воспалении ведется исключительно микрофагами. Более крупные и менее подвижные макрофаги играют большую роль в поглощении ослабевших или омертвевших элементов. Поглощение микрофагов макрофагами можно проследить во всех стадиях. В то время как первые имеют круглые очертания, последние имеют амебоидную форму, так что в этом случае не может быть и речи об активной инвагинации лейкоцитов. Макрофаги пожирают обычно до 7 и больше микрофагов, причем последние часто не показывают никаких признаков дегенерации или омертвения. Поэтому надо предположить,

что достаточно уже некоторого функционального ослабления микрофагов, чтобы клетки эти могли быть захвачены макрофагами. Кроме целых клеток, макрофаги пожирают и их обломки, так что нажравшиеся макрофаги приобретают вид кругловатых или овальных конгломератов, внутри которых часто только после длительных поисков можно обнаружить бледно окрашенное характерное ядро. На тех участках кожи, на которых уже не отмечается борьбы между микрофагоми и стрептококками, часто можно найти большое количество «наевшихся» макрофагов, так что количество свободных микрофагов сводится до минимума.

После того как я сообщил фактическое содержание моих исследований, я позволю себе объединить полученные Фелейзеном и мною данные, причем я вполне сознаю, что некоторые пробелы придется дополнить, прибегая к гипотезе. Рожистые стрептококки попадают в кожу человека после различных ее повреждений; известно, что для этого достаточно иногда незначительной травмы. Попав в соединительную ткань, стрептококки встречаются с макрофагами, которые, как мы видели, не способны захватить пришельцев, и беспрепятственно размножаются. Немногие микрофаги в виде блуждающих клеток также не в состоянии задержать микробную инвазию, ибо, как уже было указано, далеко не все находящиеся вне сосудов клетки в состоянии захватывать рожистых стрептококков. Повидимому, незначительная воспалительная реакция при небольших ранениях должна рассматриваться как благоприятный момент для развития стрептококков, поскольку в том месте, где возникла опасность, количество микрофагов оказывается недостаточным, чтобы пожрать проникших бактерий. Только после того как последние размножились, происходит сильное воспаление, которое вызывает на поле битвы достаточное количество микрофагов. Многие из этих фагоцитов так «наедаются» кокками, что погибают сами, однако победа все же остается за фагоцитами, которые, инфильтрируя пораженную соединительную ткань, не только поглощают всех стрептококков, но и превра-

щают их в зернышки неправильной формы, так что в протоплазме микрофагов не остается бактерий, а только зернистые остатки. На помощь микрофагам приходят еще многочисленные макрофаги, которые, будучи бессильны против рожистых стрептококков, пожирают ослабевшие и омертвевшие элементы тканей и способствуют резорбции, которая при роже, как известно, происходит чрезвычайно быстро.

Рожистые стрептококки побеждают человеческий организм только в редких случаях. Как мы уже видели, воспалительная реакция при этом весьма незначительна. Вследствие этого размножение бактерий, начавшееся в воротах инфекции, благодаря неспособности макрофагов захватить их, может беспрепятственно продолжаться, так как на месте борьбы оказывается недостаточное количество микрофагов, способных схватить и обезвредить пришельцев.

Если я высказываю предположение, что борьба фагоцитов при рожистом воспалении играет совершенно выдающуюся роль и придает всему течению этой болезни очень своеобразный характер, то этим я не берусь утверждать, что другие факторы в большей или меньшей степени не участвуют в этом. Лихорадочное повышение температуры имеет здесь, повидимому, значение как причина, побуждающая фагоцитов к усиленной деятельности[28]; но могут, конечно, играть роль и другие моменты, пока еще совершенно не изученные.

После того как я исследовал рожу у человека, самого восприимчивого к этой болезни существа, мне захотелось проверить полученные результаты контрольными прививками рожистых стрептококков невосприимчивым животным. Для этого я выбрал крыс, которым привил под кожу спины значительное количество чистой культуры этих бактерий. Чтобы локализовать стрептококков и борющиеся с ними клетки, я обильно смазывал культурами сделанные из сердцевины бузины цилиндрики и вводил их под кожу крыс. Операция, конечно, производилась в антисептических условиях. При исследовании, произведенном

через 20 часов после операции, бо́льшая часть введенных кокков оказалась захваченной лейкоцитами, которые массами окружали кусочек сердцевины бузины. Стрептококки оказались, как видно, не совсем бездейственными, так как они вызвали значительное скопление гноя, правда, без образования абсцесса. Между тем иммигрировавшие лейкоциты успешно боролись с введенными бактериями. Некоторые клетки были так плотно набиты кокками, что казались иссиня-черными комками (вследствие окраски водным раствором метиленовой синьки), в которых я с большим трудом мог различить лопастное ядро. В то время как некоторые лейкоциты жадно пожирали рожистых стрептококков, другие оказывались совершенно пустыми, т. е. не заключали в себе ни одного кокка. Через два дня после прививки я нашел мало свободных кокков, бо́льшая часть которых, вероятно, выпала из клеток во время приготовления препарата. Многие из поглощенных кокков еще сохраняли свои обычные нормальные свойства, т. е. резкие контуры, правильную шарообразную форму отдельных частей и темносинюю окраску с легким фиолетовым оттенком. Но было и довольно много кокков, обнаруживших несомненные признаки дегенерации или полного распада.

Первым признаком дегенерации является переход синего тона окраски в характерный красновато-фиолетовый, постепенно бледнеющий; затем изменяются и контуры, которые становятся неправильными, даже причудливыми. Иногда кокки превращаются в различного вида зерна наподобие тех, которые я наблюдал при распаде рожистых стрептококков в лейкоцитах человека; часто целые кучки поглощенных и полупереваренных кокков сливаются в более или менее компактные массы, в которых можно узнать остатки кокков, только изучив их переходные стадии. Вообще весь процесс переваривания кокков внутри лейкоцитов крыс настолько отчетлив и характерен, что кажется даже более наглядным, чем наблюдавшееся мною переваривание бактерий инфузориями; поэтому тем, кто хочет составить собственное мнение о борьбе клеток с бактериями, я могу ре-

комендовать этот пример. Процессы длятся три дня после прививки и дольше, и еще на шестой день мне удавалось находить несколько круглых синих кокков, в то время как большинство было уже переварено, что подтверждалось наличием светло-фиолетовых конгломератов внутри лейкоцитов. В первый день после операции я мог наблюдать в гное почти исключительно обыкновенные лопастноядерные лейкоциты, но постепенно к ним присоединялось все возраставшее количество макрофагов, часто поглощавших большие количества микрофагов. Следует отметить, что до сих пор я ни разу не наблюдал у крыс, так же как раньше у людей, макрофага, содержавшего хотя бы одного стрептококка. Таким образом, оказывается, что эти большие фагоциты, с легкостью поедающие бактерий с такой твердой оболочкой, какой обладают туберкулезные палочки, не в состоянии поглощать гораздо более хрупких рожистых стрептококков.

Если более близкое знакомство с сущностью рожистого воспаления служит нам новым подтверждением правильности принципов фагоцитарного учения в их применении к патологии, то оно, кроме того, может еще привести к дальнейшему, более углубленному исследованию борьбы клеток с паразитами. Выше уже указывалось на то, что борьба эта совсем не так проста, как можно себе a priori представить, и теперь спрашивается, повторяются ли при других инфекциях обнаруженные при роже явления? Уже из сделанных раньше замечаний видно, что это именно так. Присутствие различных бактерий внутри лейкоцитов наблюдалось многими авторами, о чем уже говорилось в начале этой статьи. Нахождение же патогенных бактерий внутри макрофагов, насколько мне известно, впервые было констатировано Р. Кохом* в 1876 г., когда он нашел сибиреязвенные палочки в больших клетках лошадиной селезенки. Наличие клеток, захвативших бацилл проказы и туберкулеза, также

* Cohn's Beiträge z. Biologie d. Pflanzen, т. II, 1876, стр. 300.

давало основание предполагать существование различных фагоцитирующих клеток.

Оба вида фагоцитов (макро- и микрофаги) одновременно присутствуют при различных инфекциях и играют разную роль в борьбе с микробами. Так, например, при сибирской язве кроликов и морских свинок, как я показал в одной из прежних работ *, только большие фагоциты селезенки, следовательно истинные макрофаги, пожирают отдельных бактерий, в то время как в большом количестве скопившиеся микрофаги поглощают их только в исключительных случаях. Таким образом, при сибирской язве у названных млекопитающих происходит как раз обратное тому, что наблюдается при роже у человека: в первом случае бактерий поедают только макрофаги, а во втором стрептококки поглощаются исключительно микрофагами. Вследствие ослабления бактерий или усиления фагоцитов микрофаги постепенно привыкают к поглощению сибиреязвенных палочек. В гное мужской гонорреи можно найти оба вида фагоцитов, но в роли пожирателей гонококков выступают исключительно микрофаги, в то время как макрофаги поглощают только лейкоциты и красные кровяные тельца. Эти примеры показывают, что микрококки пожираются исключительно микрофагами: однако наблюдались случаи, когда кокки обнаруживались и внутри макрофагов. Так, например, Корниль изображает стрептококков гнойной флегмоны внутри больших соединительнотканных клеток, которые безусловно относятся к макрофагам. Последние, повидимому, гораздо более приспособлены для поглощения бацилл. Мы уже видели, что макрофаги селезенки в состоянии пожирать палочки сибирской язвы, в то время как микрофаги того же животного делают это только в исключительных случаях. При проказе лепрозорные палочки также поглощаются исключительно макрофагами, и так называемые лепрозорные клетки должны быть причислены к группе фаго-

---

* Virchow's Archiv, т. XCVII, 1884, стр. 511, табл. XVII, рис. 46

цитов*. При повторном исследовании лепрозорных кожных узелков прокаженного мне никогда не удавалось находить бацилл внутри микрофагов, и доктор Судакевич (в Киеве), производивший основательные исследования о поведении лепрозорных бацилл в ганглиях и нервах, совершенно самостоятельно пришел к такому же отрицательному результату. В то время как при целом ряде заболеваний борьба с бактериями ведется исключительно одним видом клеток, имеются другие инфекции, при которых в борьбе с пришельцами участвуют обе категории фагоцитов. К этой группе принадлежит туберкулез.

При этой инфекции макрофаги в виде эпителиоидных и гигантских клеток играют ведущую роль, но и микрофаги также принимают активное участие, поглощая большое количество туберкулезных бацилл. Высказывая это предположение, я становлюсь в оппозицию к Баумгартену**, утверждавшему, что поглощение бацилл блуждающими клетками (гнойными тельцами) «в общем представляет собой редкое, скорее исключительное явление» при туберкулезе. В своем описании образования туберкул в глазу кролика этот исследователь многократно подчеркивает, что часть бацилл оказывалась свободной, т. е. «бациллы не были включены в блуждающие клетки», часть же находилась внутри неподвижных клеток. Это наблюдение он широко обобщает и на этом основании отрицает признанную Кохом роль блуждающих клеток при распространении бацилл. Подвергнув пересмотру отношение туберкулезных бацилл к клеткам организма, я несколько раз имел случай убедиться в неправильности предположения Баумгартена и констатировать не только у невосприимчивых к туберкулезу животных

* Единогласно признанное большим количеством ученых наличие палочек проказы внутри крупноядерных клеток может быть всегда обнаружено с желаемой ясностью, и только применение своеобразного метода исследования (Унна) может затемнить эту картину.

** Ueber Tuberkel und Tuberkulose, Berlin, 1885, стр. 16, 21: также в Zeitschr f. klin. Med., 1885.

(крысы и лягушки), но и у кроликов и морских свинок быстрое и обильное поглощение бацилл настоящими лейкоцитами с лопастными или сегментированными ядрами, следовательно, микрофагами.

Я находил многочисленные микрофаги, набитые этими бациллами, уже через 20 часов после введения туберкулезных бацилл в организм кролика (в переднюю камеру глаза или под кожу), т. е. через такое время, когда о реакции со стороны неподвижных клеток не могло быть и речи. Если мои наблюдения так сильно расходятся с данными Баумгартена, то отчасти это может быть объяснено разной методикой заражения: в то время как Баумгартен заражал животных исключительно частицами туберкулезных органов, я пользовался только чистыми культурами туберкулезных палочек, так как полагал, что при введении туберкулезной ткани клетки последней легко могут в первые дни ввести в заблуждение, как это, повидимому, получилось у Баумгартена[29]. Лишь после того как многочисленные микрофаги захватят большое количество бацилл, возникает реакция со стороны макрофагов, которые начинают поглощать как отдельных бацилл, так и неповрежденные или погибшие микрофаги. Таким образом образуются характерные конгломераты, в которых можно найти скопление захваченных веществ, причем ядро макрофага часто бывает скрыто, но может быть обнаружено без особого труда.

Вышеописанные образования, которые я до сих пор наблюдал при рожистом воспалении, бленоррее и туберкулезе, повидимому, очень распространены при патологических процессах.

Совсем недавно Корнилем * были описаны совершенно аналогичные конгломераты при раке; однако упомянутый исследователь не заметил единственного истинного ядра макрофага, принимая, вероятно, за множественные ядрышки заключенные в нем тельца и захваченные клетки. Эти данные указывают на то,

* Arch. phys. norm. et path., 1886, октябрь, стр. 319.

что и при этих новообразованиях происходит жестокая борьба между клетками; надо надеяться, что открытие возбудителя этой борьбы не заставит долго себя ждать[30].

Показав в вышеизложенном, что процессы, происходящие при рожистом воспалении, являются новым доказательством целебной деятельности фагоцитов и что борьба организма ведется с помощью двух видов клеток (микро- и макрофагов), я считаю своевременным исследовать вопрос о том, в какой мере фагоцитарное учение может противостоять сделанным возражениям.

Хотя творец целлюлярной патологии, одной из отраслей которой является фагоцитарная теория, не принадлежит к числу ее принципиальных противников, я все же считаю уместным, в первую очередь, обсудить его замечания[31]. Р. Вирхов* упрекает меня в том, что я недостаточно учел «наступательную способность вторгающихся организмов и сопротивляемость клеток», — возражение, конечно, справедливое, хотя я сам обращал внимание на разрушение фагоцитов дрожжевыми грибками дафний. При изучении рожистого воспаления и туберкулеза, т. е. таких заболеваний, при которых клетки часто разрушаются микробами, я также по возможности учитывал гибель фагоцитов. Однако я и раньше высказывался против мало обоснованных утверждений о распаде клеток и требовал доказательств; и в настоящее время я считаю это справедливым.

Совершенно иначе высказывается проф. Баумгартен, отвергающий в своих пяти статьях фагоцитарную теорию и не только принципы, но и дальнейшие выводы. Так как мой критик по преимуществу основывается на своих замечаниях в реферате о моих работах в «Berliner klin. Wochenschrift**, то я последую за ним и прежде всего остановлюсь на этой критике.

---

* Der Kampf der Zellen u. der Bakterien. Virchow's Archiv, т. CI, 1885, стр. 12.

** Berliner klin. Wochenschr., 15 декабря, N 50, стр. 802—804; 22 декабря, N 51, стр. 818.

После того как Баумгартен признал доказанное мною умерщвление спор у Monospora фагоцитами дафний, он делает следующее замечание: «Но споры — образования, не ведущие еще активной жизни, а только латентную, не могут быть приравнены к живущим пролиферирующим организмам». Однако здесь совсем не учитывается, что при умерщвлении и переваривании твердость оболочки имеет большее значение, чем способность к активной или латентной жизни. Так, например, жизнь мягкого плода гораздо активнее, чем заключенного в нем семени, и все же первый легко переваривается в кишечнике человека, в то время как снабженные твердой оболочкой семена с дремлющей в них «латентной» жизнью проходят через него неизмененными. За правильность такой точки зрения говорят и опыты Высоковича*, согласно которым споры *Bacillus subtilis* в организме млекопитающего в течение трех месяцев сохраняют способность к прорастанию, в то время как бациллы погибают очень скоро (через 24 часа).

Хотя Баумгартен и считает доказанным мною, что поглощенные лейкоцитами дафний конидии Monospora уже не размножаются (будучи захвачены в начале почкования), но не придает этому явлению никакого значения. Он требует от меня доказательств, что названные конидии действительно были мертвы, не принимая во внимание приведенных мною данных об изменении контуров и всего облика поглощенных дрожжевых грибков. Эти изменения формы, аналогичные тем, которые наблюдаются в мертвых клетках, вместе с прекращением почкования являются достаточным основанием для заключения о подавлении жизнедеятельности поглощенных паразитов, что вполне достаточно для суждения о важной роли фагоцитов в этой борьбе. Впрочем, легко согласиться с тем, что защитная роль названных клеток доказывается их способностью умерщвлять споры. Если бы Баумгартен даже и был прав, говоря о жизнеспособности поглощенных конидий, то это так же не имело бы значе-

* Zeitschr. f. Hygiene, т. I, 1886, вып. 1, стр. 39.

ния при разрешении такого общего вопроса, как, скажем, жизнеспособность заключенных в фагоцитах туберкулезных палочек, так как содержащие конидий дафнии всегда погибают, т. е. умерщвляются самими конидиями.

Еще более требовательным оказывается Баумгартен в критике моих данных о бациллах сибирской язвы. Распад захваченных бактерий и их превращение в зерна неправильной формы Баумгартен считает только за «некоторые изменения формы», как будто такие деградации совместимы с жизнью бацилл. Затем он допускает, что подобные изменения могут происходить под влиянием воздействия «всей живой ткани» (не пытаясь хотя бы гипотетически определить характер этого воздействия) и что лейкоциты поглощают лишь измененных бактерий. В ответ на это я должен указать, что заключенные в лейкоцитах бактерии в первый день почти не изменяются и разрушаются только постепенно; вне клеток таких изменений обнаружить не удается. Кроме того, необходимо учесть, что бактерии, погибающие в живом животном организме, очень хорошо развиваются в крови и сыворотке, взятых от таких иммунных животных. Если Баумгартен потребует * от меня для высших животных, больных сибирской язвой и другими болезнями, таких же доказательств, какие я мог представить для мелких, прозрачных, доступных непосредственному наблюдению под микроскопом в живом состоянии низших животных (дафний, асцидий, бипиннарий и т. п.), то подобных требований я, конечно, не смогу удовлетворить. Я начал работать с такими низшими животными, потому что они гораздо больше подходят для проведения целых серий исчерпывающих наблюдений. Только после установления прочных принципиальных основ на беспозвоночных организмах

* Описывая результаты изучения заболевания дафний, зараженных дрожжевым грибком, Баумгартен продолжает (Path. Mykologie, т. I, 1886, стр. 590): «похожие, но гораздо менее наглядные и точные наблюдения сделал Мечников по отношению к сибиреязвенным палочкам», словно возможно наблюдать и работать над морскими свинками и кроликами так же просто, как над дафниями, для достижения той же «наглядности» и «точности».

я перешел к гораздо менее доступной для изучения области высших животных.

Хотя Баумгартену и кажется, что он подверг мое учение «строго объективной критике»*, все же я не могу не заметить, что по отношению ко мне он гораздо более «строг», чем объективен. Так, для подкрепления своих возражений он прибегает к неопровержимым, по его мнению, доказательствам, правильность которых не доказана. Он, например, утверждает, что совершенно ослабленные по пастеровскому методу палочки сибирской язвы абсолютно безвредны для организма, ибо, как учит наблюдение, они не в состоянии в нем развиваться (Berliner klin. Wochenschr., 1884, стр. 818). Это фактически неверно, так как в достаточной мере доказано, что сибиреязвенные вакцины Пастера отнюдь не безвредны, а, наоборот, производят патогенное действие. Даже более слабая первая вакцина убивает мелких животных и иногда баранов, а вторая вакцина, введенная в организм без предварительной прививки, убивает до 50% животных**. В тех случаях, когда вакцинированные животные выживали, до сих пор не удавалось, по легко понятным причинам, установить неспособность бацилл к развитию в организме при отсутствии фагоцитарной деятельности, о чем ведь главным образом и идет у нас речь. Предполагаемая Баумгартеном безвредность пастеровских вакцин опровергается еще и другим общеизвестным фактом: при раннем применении второй вакцины или введении слишком больших доз эта вакцина вместо защиты организма может вызвать смертельное заболевание сибирской язвой. Приведу еще другой пример. По поводу моих взглядов на иммунитет зараженных сибирской язвой лягушек (содержимых при комнатной температуре) Баумгартен высказывается следующим образом: «...если поглощение клетками микробов является единственным фактором, определяющим потерю вирулентности, то такой сохраняющийся

---

* Lehrbuch d. path. Mykologie, т. I, 1886, стр. 91.

** Chamberland. Le Charbon, 1883, стр. 177 сл.

в лягушечьем теле сибиреязвенный материал должен был бы хоть изредка производить заразное действие, так как далеко не все бациллы пожираются клетками; а так как этот материал не проявляет никакого действия, то необходимо сделать вывод, что потеря вирулентности должна быть приписана не только влиянию клеток» (Berliner klin. Wochenschr., 1884, стр. 818). Так как сам Баумгартен не проводил опытов, и все, что он говорит, относится только к моим исследованиям, то он легко мог бы заметить, что последние не дают основания предполагать, что «далеко не все бациллы поглощаются клетками», и утверждать, что вирулентность сохраняется, тем более, что я говорил только об *одном* не заболевшем кролике (зараженном сибиреязвенным материалом, привитым за 5 дней до того под кожу лягушки). В своей последней работе Баумгартен приводит еще одно, заимствованное у Высоковича положение, а именно, что бациллы сибирской язвы в организме лягушки лишились своей вирулентности не в связи с деятельностью фагоцитов, а вследствие «конкуренции с другими бактериями, внедрившимися в отдельные участки селезенки». На это я должен возразить, что при тщательной постановке опытов число таких конкурентов окажется равным нулю или будет сведено до минимума, что, однако, не отражается на вирулентности бацилл сибирской язвы.

Так как Баумгартен из всей совокупности сделанных возражений особенное значение придает дважды высказанным замечаниям, касающимся возвратного тифа, то я позволю себе ответить на них более подробно. «Так же бездеятельно, как и при сибирской язве,— говорит Баумгартен в своей первой критической заметке*, — лейкоциты ведут себя при другой, хотя и мимоходом упомянутой Мечниковым бактериальной болезни, возвратном тифе, при котором, как и при сибирской язве, размножение паразитов происходит главным образом в крови. До сих пор неизвестно, чтобы спириллы возвратного тифа поглощались белыми кровяными шариками; они всегда свободно лежат или

* Berliner klin. Wochenschr., 1884, стр. 818.

двигаются в кровяной жидкости. Несмотря на это, возвратный тиф в большинстве случаев кончается выздоровлением, из чего видно, что живой организм и без всякой помощи со стороны фагоцитов может справиться с энергично развивающимися паразитами». В «Патологической микологии» эта точка зрения повторяется с еще большей определенностью.

«Мы ограничиваемся лишь указанием на то, что существуют болезни, как, например, Febris recurrens, которые, как правило, кончаются полным выздоровлением, хотя в течение всей болезни ни один паразитарный микроб не только не пожирается, но и не захватывается белыми кровяными тельцами; с другой стороны, существуют инфекционные болезни, при которых размножающиеся специфические микробы постоянно в подавляющем большинстве расположены внутри белых кровяных телец и которые всегда кончаются смертью, как, например, септицемия мышей». На основании того, что «неизвестно», поглощаются ли лейкоцитами спириллы возвратного тифа, нельзя отрицать такую возможность. Как я уже в самом начале заметил, имеющиеся исследования о спириллах возвратного тифа недостаточны, чтобы судить об их отношении к фагоцитам. Борьба происходит главным образом в селезенке и в некоторых других органах, где и надо ее наблюдать, не ограничиваясь исследованием мелких, выжатых из пальца капелек крови. Так как прежде исследователи довольствовались подобными анализами крови, то их данные нельзя использовать для разрешения настоящего вопроса. Возможно, что сам Баумгартен производил более подробные исследования, тогда было бы очень интересно узнать, что происходит со спириллами. Обычно просто сообщается, что незадолго до кризиса они «исчезают» из крови; но так как нельзя предполагать действительное полное исчезновение, то необходимо поставить вопрос, не скопляются ли спириллы в селезенке, где они могут быть захвачены многочисленными фагоцитами селезенки (возможно, макрофагами). Ведь известно, что такой процесс не требует много времени (я напоминаю о быстром поглощении зернышек киновари); возможно, что

здесь играют роль и другие факторы. Вполне вероятно, что спириллы настолько ослабляются длительным воздействием высокой температуры (как, например, сибиреязвенные палочки в термостате при 42°), что могут стать добычей фагоцитов. Во всяком случае надо сначала показать, что происходит со спириллами возвратного тифа при кризисе и где они в это время находятся, чтобы иметь право утверждать, что они не ведут борьбы с фагоцитами[32].

Когда Баумгартен, критикуя мои взгляды, говорит исключительно о белых кровяных шариках, то он, видимо, не желает учесть, что я никогда не идентифицировал фагоциты с лейкоцитами,— точка зрения, которую мне часто приписывают, и совершенно несправедливо. Во всех своих работах я говорю о различных фагоцитах (между прочим, и не мезодермального происхождения), среди которых преимущественно фигурировали белые кровяные тельца и клетки соединительной ткани. Следовательно, если лейкоциты избегают спирилл возвратного тифа, то это так же не может явиться возражением против фагоцитарного учения, как и то, что палочки проказы захватываются только макрофагами.

Повидимому, моему критику легче предположить, что патогенные микроорганизмы гибнут «сами по себе», причем, как он пишет, «мы не в состоянии привести в качестве причины гибели недостаток в пище или какие-нибудь другие препятствия к их развитию» (Path. Mykologie, стр. 114).

Но едва ли он сможет применить эту точку зрения к спириллам возвратного тифа, так как уже доказано, что спириллы, хранящиеся в пробирках с кровью, живут гораздо дольше, чем в человеческом организме: кризис уже давно миновал, а в пробирках можно еще обнаружить живых спирилл, взятых во время приступа. Рожистые стрептококки и бациллы пневмонии тоже гораздо дольше живут на различных неорганических субстратах, чем в человеческом организме.

Не может также явиться возражением то, что, несмотря на поглощение лейкоцитами бацилл септицемии мышей, последние,

как правило, погибают. Ведь самым существенным является ослабление или умерщвление паразитов и связанное с этим прекращение вредной их деятельности в животном организме; если же они только поглощаются лейкоцитами, но не перевариваются, то это не может быть причиной исцеления. Приведенный Баумгартеном случай мышиной септицемии вполне соответствует моим собственным данным о конидиях дрожжевого грибка — болезни дафний, говорящим не против, а за фагоцитарное учение.

Если я не могу согласиться с моим критиком в его анализе отдельных тезисов фагоцитарного учения, то я не в состоянии также принять его более общие философские воззрения на эту теорию. Относительно утверждения Баумгартена, что последняя телеологична (Berliner klin. Wochenschr., 1884, стр. 818), я должен возразить, что это неверно, так как фагоцитарное учение основывается на принципах эволюционной теории. Чтобы объяснить это подробнее, мне достаточно сослаться на следующее возражение Баумгартена: «Если бы амебоидные клетки действительно были предназначены,— говорит этот автор (Berliner klin. Wochenschr., 1884, стр. 818),—защищать живой животный организм от инфекции, то можно было бы ожидать, что они энергичнее всего начнут действовать в тех случаях, когда этому организму действительно грозит серьезная опасность со стороны паразитов. На самом же деле происходит как раз обратное». В этом пункте вся постановка вопроса действительно телеологическая, однако она не имеет ничего общего с принципами фагоцитарного учения. Согласно последнему, амебоидные клетки отнюдь не *предназначены* для целебной деятельности, но последняя является *результатом* их способности поглощать и переваривать различные инородные тела; эта деятельность, имеющая длинную историю, основывается на пищеварительной функции губок и других животных, обладающих внутриклеточным пищеварением. С этой точки зрения и опасность для животного организма не представляется заранее предопределенной, а появляется вследствие бездеятельности фагоцитов, обусловленной той или иной причиной[33].

Я не могу также разделить взгляд Баумгартена, согласно которому всякое физико-химическое объяснение должно иметь большее значение, чем биологическое[34]. Если бы конечной целью изучения природы являлась возможность свести все явления жизни к механическим и химическим законам, то отсюда еще не следовало бы, что предварительная физико-химическая формулировка вопроса должна означать успех в разрешении поставленного вопроса. Насколько тормозит науку такой принцип при насильственном его применении, наглядно показывают воспоминания Вирхова (в введении к 100-му тому этого[35] архива) о появившихся в сороковых годах механических объяснениях амебоидных движений и поглощения инородных тел клетками.

В то время как анализированные мною до сих пор возражения моего критика являются плодом его теоретических размышлений, его критические замечания о поведении туберкулезных бацилл основаны на собственных наблюдениях. При исследовании туберкулеза Баумгартен* не мог заметить «ни малейших признаков» регрессивного метаморфоза заключенных в клетках бацилл — аргумент, с которым он выступает против сообщенных Кохом и использованных мною для фагоцитарного учения данных о гибели бацилл в гигантских клетках. Но ведь Баумгартен, по его собственным словам, производил свои исследования на кроликах, т. е. на животных, очень восприимчивых к туберкулезу, а у таких животных, с точки зрения фагоцитарного учения, не только не требуется победы фагоцитов или гибели бактерий, а как раз обратное. Если бы он для изучения судьбы туберкулезных бацилл в организме взял менее восприимчивых или иммунных животных (например, собак, крыс, лягушек), то он, вероятно, пришел бы к совсем другим результатам, которые я надеюсь изложить в своей работе о фагоцитарной деятельности при туберкулезе.

---

* Zeitschr. f. klin. Med., т. IX. 1885, вып. 2, стр. 134 сл.

В последних опубликованных им трудах* Баумгартен считает, что фагоцитарное учение совершенно опровергнуто исследованиями Высоковича о судьбе бактерий в крови некоторых млекопитающих, так как последний никогда не имел случая найти введенных им бактерий в белых кровяных тельцах. Легко поправимое недоразумение состоит единственно только в том, что Баумгартен, как я уже упоминал, неправильно отождествляет фагоциты с белыми кровяными тельцами, чего я никогда не делал. Правда, белые кровяные тельца составляют изрядную часть всех фагоцитов, но в то же время к ним относятся, как я специально указывал во всех своих работах, и амебоидные соединительнотканные клетки и многие другие клеточные элементы. Теперь Высокович** высказывает предположение, что впрыснутые в кровь бактерии, хотя и не поглощаются белыми кровяными шариками и не выводятся выделительными органами, но захватываются и перевариваются внутриклеточно тканевыми элементами, фагоцитами (повидимому, макрофагами) селезенки, костного мозга и других органов. Таким образом, эти результаты следует понимать как дальнейшее и блестящее подтверждение принципов фагоцитарного учения. Удивительно, что это обстоятельство совершенно ускользнуло от внимания Баумгартена, так как из идентичности высказанных сначала против

* Berliner klin. Wochenschr., 1886, N 40, стр. 674, и Lehrbuch d. path. Mykologie, 1886, стр. 93. В последней статье Баумгартен утверждает (стр. 102), что Бумм опроверг фагоцитарное учение в его применении к распространению гонококков в ткани. Уже не говоря о том, что Бумм в обоих изданиях своих работ вообще не упоминает о фагоцитарном учении, можно легко убедиться, что и всего вопроса об отношении лейкоцитов к гонококкам он касается только мимоходом и не приводит никаких доказательств для высказанных положений. Относительно гибели гонококков мы не находим никаких фактических сообщений, да и рисунки ясно показывают, что вопрос далеко не исчерпан[36]. Кроме того, утверждение о тормозящей роли разрастающихся клеток эпителия вполне совместимо с фагоцитарным учением, тем более, что последнее не претендует на монополию в смысле угнетающего действия фагоцитов, как я это отметил еще до Бумма при изучении воспаления дафний.

** Zeitschr. f. Hygiene, т. I, 1886, вып. 1.

меня, а позднее и Высоковича возражений, он мог бы заключить о близком родстве обоих учений. Высоковичу он отвечает совершенно так же, как и мне, что убивающее действие клеток (фагоцитов), заключающих в себе бактерий, недостаточно доказано, ибо возможно, что впрыснутые бактерии погибают в неподходящей для них среде. Впрочем, Баумгартен и сам делает следующую уступку. Он говорит в своей книге: «Эта гибель могла бы быть вызвана и тем, что бактерии не нашли *подходящей питательной среды* в живой протоплазме». Если же фагоциты путем активных движений протоплазмы поглощают бактерий и ставят их в такие условия, в которых они, не находя подходящей питательной среды, гибнут, то по существу это совершенно то же, что утверждает и фагоцитарное учение. Как происходит умерщвление бактерий — путем ли выделения фагоцитами жидкости или от недостатка в протоплазме кислорода, или благодаря какому-нибудь другому фактору, превращающему клеточное содержимое в неподходящую среду,— это пока неважно, тем более, что эти второстепенные вопросы далеко еще не могут считаться разрешенными.

Очень характерно, что Баумгартен, не желая признать положительную часть работы Высоковича (т. е. умерщвление бактерий в борьбе с живыми фагоцитами), с восторгом и без малейших колебаний принимает его отрицательные данные (отсутствие бактерий в белых кровяных клетках), чтобы использовать их против моих взглядов. Насколько такой отбор соответствует истине, мы сейчас увидим. Но прежде чем перейти к дискуссии по этому вопросу, я должен еще обсудить направленные против меня замечания Флюгге*, так как они также относятся к цитированной работе Высоковича. Приведя полученные мною результаты, касающиеся способности фагоцитов разрушать бактерий, Флюгге добавляет: «Позднее Мечников наблюдал нечто подобное на кроликах и морских свинках, которым он привил ослабленную культуру сибиреязвенных бацилл. Но результаты опытов

* Die Mikroorganismen, 1886, стр. 522.

Мечникова не могут считаться бесспорными; большое количество контрольных опытов, проведенных Высоковичем в его лаборатории, привело к совершенно противоположному результату; они показали, что даже после введения очень больших количеств сапрофитирующих и патогенных бактерий в кровяное русло теплокровных животных не происходит поглощения их лейкоцитами». Досадное недоразумение, кроющееся в этих словах, я склонен приписать моему неудачному выражению, введшему Флюгге в заблуждение. Опыты Высоковича никак не могут считаться проверкой моих опытов, так как речь идет о двух совершенно различных вещах. В то время как я* вводил *под кожу* морских свинок и кроликов ослабленных бацилл сибирской язвы и *там в экссудате* наблюдал поглощение бактерий иммигрировавшими лейкоцитами, Высокович впрыскивал бактерии *в вену* и в пробах этой крови не находил поглощенных лейкоцитами бактерий. Это две серии совершенно различных опытов, и легко можно допустить, что лейкоциты, не способные поглощать бактерий в кровяном токе, могут в большом количестве захватывать их в экссудате, где они беспрепятственно могут вытягивать свои протоплазменные отростки. В таком случае мы оба правы, хотя наши непосредственные наблюдения (присутствие или отсутствие бактерий в лейкоцитах) были все же диаметрально противоположны. Не стоит говорить о том, что я снабдил свою работу рисунками, сделанными с натуры, при помощи призмы, на которых изобразил характерные лейкоциты с распластанными ядрами, несомненно содержащие бактерий. Бактерии в лейкоцитах гноя встречались так часто, что в существовании этого явления никак нельзя было усомниться. После разрешения этого недоразумения принципиальное соответствие результатов Высоковича с основами фагоцитарного учения становится особенно ясным. Этот исследователь, работающий в институте Флюгге, не только доказал неправильность цитированного нами взгляда Флюгге о роли почек при удалении бактерий из живот-

* Этот архив, т. XCVII, 1884, стр. 512.

ного организма, но дал и несколько доказательств моей теории об активной борьбе клеток против бактерий. Все без исключения клетки, в которых Высокович находил бактерий, если и не были лейкоцитами, относились к фагоцитам. Это можно утверждать не только относительно больших фагоцитов селезенки, но и в отношении наполненных бактериями эндотелиальных клеток (если подтвердится это последнее утверждение нашего автора), которые функционируют иногда в роли фагоцитов. Если сам Высокович вместо того, чтобы подчеркнуть принципиальное соответствие между полученными им результатами и фагоцитарным учением, настаивает на менее значительных и при этом только кажущихся расхождениях в вопросе о поглощении бактерий белыми кровяными шариками, то это его вина, и это не затрагивает сущности вопроса.

Ниже я попытаюсь разъяснить замечания Высоковича и ответить на его возражения. Изложив мои результаты, Высокович говорит следующее: «Мечников наблюдал, что паразитирующие микробы погибают потому, что поглощаются лейкоцитами и как бы перевариваются в их клеточной субстанции». Это неправильно постольку, поскольку я аналогичную роль приписываю не только лейкоцитам, но и клеткам соединительной ткани бипиннарий*, клеткам мантии Bortyllus**, неподвижным соединительнотканным фагоцитам***, фагоцитам селезенки ящериц и млекопитающих****. При обсуждении бациллярной септицемии лягушек***** я за три года до опубликования работы Высоковича писал: «особенно много бацилл септицемии я нашел в фагоцитах селезенки», так что в аналогичных открытиях этого автора я никак не могу усмотреть возражений.

* Arbeiten d. Zool. Inst. zu en, т. V, Wi1883, стр. 20. Хотя эта работа была помещена в переводе в русском медицинском журнале (Русская медицина[37], 1884, № 1—3), она, повидимому, осталась неизвестной моему критику.

** Там же, стр. 21.

*** Этот архив, т. XCVI, 1884, стр. 187.

**** Там же, т. XCVII, 1884, стр. 510, 511.

***** Biol. Zbl., 1883, стр. 562.

При обсуждении моих опытов с сибирской язвой на лягушках Высокович говорит: «Мечников делает этот вывод (о дегенерации захваченных бацилл) на основании наблюдения, что кусочки сибиреязвенной селезенки, находившейся 3—5 дней под кожей лягушки и окруженные массами лейкоцитов, уже не были в состоянии заразить кроликов. Но здесь ослабление сибиреязвенных палочек могли обусловить какие-нибудь другие влияния (например, сапрофитирующие бактерии, поселившиеся в этой части селезенки), и во всяком случае для полноценного доказательства специфического эффекта фагоцитов необходимо поставить контрольные опыты, в которых эти факторы отсутствуют». Против этого я должен возразить, во-первых, что я (этот архив, т. XCVII, стр. 506) категорически указывал на отчетливые изменения бактерий, заключенных в лейкоцитах,— аргумент, игнорируемый Высоковичем; во-вторых, я нигде не указывал, что в привитой частице органа развиваются посторонние бактерии. Правда, такие случаи встречались и у меня, но достаточно было экспериментов, в которых удавалось избежать такого загрязнения.

После весьма неудовлетворительного изложения моих опытов на млекопитающих Высокович специально упоминает об единственном наблюдавшемся мною иммунном кролике, погибшем через 3 дня после прививки «от ранения», чтобы продемонстрировать неполноценность моих опытов. Этот аргумент имел у Баумгартена особый успех, так как он приводит его в своем учебнике, добавляя, что «кролик якобы погиб от ранения» (Path. Mykologie, стр. 91). Оба моих критика не пожелали считаться с тем, что я сам отметил неудовлетворительность данного эксперимента в следующих выражениях (этот архив, т. XCVII, стр. 515): «Но неполноценность моих экспериментов состоит в том, что я в конечном счете располагал только одним действительно получившим иммунитет кроликом, в то время как было бы необходимо получить аналогичный результат многократно. Но так как предварительные прививки требуют длительного времени, а я был вынужден

уехать, то исследования были прерваны с тем, чтобы впоследствии снова приняться за них». Именно поэтому я в резюме своих работ (Fortschr. d. Mediz., N 17, стр. 5) совсем не упоминал об опыте с кроликом, погибшим от несчастного случая, что должно было бы показать моим критикам, что я и сам не переоцениваю его значение. Так как мои критики интересуются «ранением» несчастного животного, то я могу сообщить, что мой помощник во время взятия последней пробы сильно сдавил его шею, чтобы он перестал сопротивляться. Так как в то время у меня еще не было лаборатории и я работал в своей частной квартис, то вообще все мои исследования производились при далеко не благоприятных внешних условиях. Что я не имею никакого основания раскаиваться в опубликовании своего единственного (со сделанными оговорками) опыта, доказывает то, что результат этого опыта оказался совершенно правильным. Благодаря любезному содействию проф. Ценковского в моем распоряжении имеются теперь два иммунизированных против сибирской язвы мерина и иммунный кролик; при повторении экспериментов на этих животных я мог подтвердить свои прежние выводы о роли фагоцитов, о чем я более подробно сообщу в одной из следующих намеченных к печати работ. Впрочем, должен заметить, что я был вправе высказать свою теорию о предохранительных прививках уже после сравнительных опытов по вопросу об отношении фагоцитов к вирулентным и ослабленным бактериям, не дожидаясь результатов прививок сибиреязвенного вируса иммунным животным.

Хотя Высокович и был убежден в неполноценности моих опытов, он все же подверг белые кровяные тельца своих опытных животных «тщательному микроскопическому исследованию», причем «никогда не находил бактерий, поглощенных белыми кровяными шариками». Об этом результате он сообщает в следующих выражениях: «Наличия впрыснутых бактерий внутри этих размножившихся белых кровяных телец я ни разу не мог констатировать». После прочтения этой очень интересной и

добросовестно выполненной работы Высоковича я сразу понял, что здесь произошло недоразумение, так как я никогда не утверждал, что лейкоциты поглощают бактерий в кровяном токе, и что самые важные из полученных названным исследователем результатов тончайшим образом подтверждают фагоцитарное учение. Но все же у меня возникли сомнения в правильности его отрицательных данных, и мне захотелось проверить их более детально. Когда я при содействии своего сотрудника на бактериологической станции, д-ра Бардаха, повторил первые опыты, я прибавлял к эмульсии бактерий немного кармина и не только не нашел бактерий в пробах крови, но не обнаружил зернышек кармина внутри лейкоцитов. Для выяснения причин этой двойной неудачи я искал в литературе указаний, касающихся судьбы инородных тел, введенных в кровяное русло. У Понфика* я нашел следующее замечание: «У кролика и морской свинки, после однократного введения приблизительно 8—10 см^3 эмульсии киновари, часть бесцветных кровяных телец вскоре нагружается киноварью». Гофман и Лангерганс** впрыскивали кроликам эмульсии киновари в вены в гораздо большем количестве, чем Высокович, впрыскивавший кроликам большей частью 1 см^3, реже 2 см^3 бактерийной эмульсии. Воспользовавшись этими советами, мы с д-ром Бардахом поставили большое число контрольных испытаний, причем мы впрыскивали по 4 см^3 эмульсии сапрофитирующих бактерий в шейную вену кролика. Несмотря на неудачу некоторых опытов, мы на нескольких кроликах получили положительные результаты. В пробах крови, взятых из вен уха через $1^1/_2$—2 часа после инъекции, мы после окрашивания метиленовой синькой находили достаточное количество лейкоцитов, содержащих бактерий. В то время как некоторые лейкоциты содержали по одной бактерии, в других находилось несколько; тут же обнаруживались и свободные бактерии, количество которых по

* Этот архив, т. XLVIII, 1869, стр. 40.
** Там же, стр. 306.

сравнению с захваченными было невелико. У лягушек я уже через один час после инъекции мог заметить много бактерий в белых кровяных тельцах. Эксперименты, относящиеся к судьбе бактерий в животном организме, продолжают производиться на бактериологической станции, и результаты их будут в свое время опубликованы*. Таким образом, отрицательные результаты опытов Высоковича оказались ошибочными, вследствие чего основанные на них возражения со стороны названного исследователя и его учителя Флюгге, а также проф. Баумгартена можно считать несостоятельными. Но даже если бы Высокович был и прав, то одно из *главных положений фагоцитарного учения* о том, что животный организм посредством амебоидной деятельности особых фагоцитов, захватывающих, убивающих или ослабляющих микроорганизмы, защищается от болезней или излечивается, *оказалось бы незыблемым.* За такое предположение говорят и данные Рибберта** и Бицноцеро*** о пожирании микроорганизмов различными фагоцитами, а также совсем недавно опубликованные исследования Бальбиани**** о защитной роли кровяных телец и соединительнотканных клеток у артропод, где они совершенно так же борются с бактериями, как я показал это на клеточных элементах дафний.

Если бы утверждение о полной бездеятельности лейкоцитов в борьбе против бактерий оказалось верным, то теории об иммунитете и воспалении с патоцитологической точки зрения оказались бы опровергнутыми,так как обе основаны на предположении

---

* В Обществе одесских врачей я сделал доклад о произведенных исследованиях, причем продемонстрировал и препараты крови, содержащие белые кровяные тельца с включенными бактериями. Кроме присутствовавших медиков, препараты смотрели и профессора Ковалевский и Зеленский. Несколько позднее я провел весь опыт в присутствии проф. Ценковского, которому я и передал при этом препараты крови с лейкоцитами, захватившими бактерий.

** Deutsche med. Wochenschr., 1885, N 13, стр. 197; N 31, стр. 535

*** Zbl. f. med. Wissensch., 1885, N 45, стр. 801.

**** Comptes rendus de l'Acad. d. Sc., 15 ноября, 1886.

о поглотительной деятельности легкоподвижных лейкоцитов. Если бы оказалось правильным, что только неподвижные фагоциты ведут борьбу против проникших микроорганизмов, то следовало бы признать только местное привыкание клеток, а не иммунное состояние всего организма. Так же мало было бы тогда оснований признавать значение воспаления в борьбе против бактерий, так как при этом происходит диапедез лейкоцитов, т. е. клеток, которые не были бы в состоянии поглощать бактерий. Однако роль белых кровяных телец и лейкоцитов вообще, как истинных фагоцитов, не подлежит никакому сомнению, что косвенно может послужить подтверждением теории иммунитета и воспаления. Те явления иммунитета при бактериальных заболеваниях, которые могут быть подвергнуты непосредственному исследованию, как, например, при сибирской язве, согласуются с требованием фагоцитарной теории, а при помощи последней гораздо понятнее становятся, как уже заметил Бабеш, даже самые трудные проблемы учения об иммунитете, как, например, искусственно приобретенный иммунитет против бешенства после укуса или трепанации.

Если учение о роли фагоцитов в борьбе против бактерий и других возбудителей болезней имеет не только противников, но и сторонников и если уже многие высказывались за применение фагоцитарной теории к учению об иммунитете, то фагоцитологическая теория воспаления, согласно которой сущность воспаления состоит в скоплении фагоцитов вокруг возбудителей болезни, повидимому, не встретила одобрения. Большинство авторов, писавших в последнее время о воспалении, игнорирует фагоцитарное учение, а другие определенно отвергают его. К последним принадлежит Штриккер*, приводящий следующее возражение против фагоцитологической теории воспаления: «Согласно современным воззрениям на воспаление, «Hämitis» является неприемлемым понятием. Воспалению, с одной стороны, присуще местное расширение кровеносных сосудов,

* Allg. Pathologie d. Infektionskrankheiten, Wien, 1886, стр. 112.

местное ускорение кровообращения, затем изменение ткани и, если дело касается мягких частей, опухание их. Такие процессы могут происходить только в ткани, а не в изолированных клетках. Затем понятие «воспаление» подразумевает подготовку к нагноению, т. е. к образованию новых клеток. Скопление клеток крови вокруг инородных тел не имеет ничего общего с воспалением». Согласно такому взгляду, воспаление могло иметь место только у позвоночных; у беспозвоночных, где кровеносные сосуды отсутствуют или где они частично и даже совсем не замкнуты, воспаление было бы вообще невозможным. Но так как у беспозвоночных существует целый ряд реактивных процессов, происходящих после травм и имеющих большое сходство с воспалением у позвоночных, то центр тяжести этой теории следует искать не в том, чтобы аналогичные явления у низших животных называть теми же именами, а в том, чтобы признать существование несомненного сходства и с этой точки зрения итти к пониманию воспалительных явлений. Если утверждать, что скопление соединительнотканных фагоцитов вокруг занозы у бипиннарий, не имеющих кровеносных сосудов, представляет собой только низшую ступень тех же реактивных явлений, как скопление фагоцитов вокруг занозы у позвоночного с сосудистой системой, где оно уже является продуктом настоящего «воспаления», то этим удовлетворяется требование Штриккера, хотя фагоцитарная теория при этом остается совершенно незатронутой.

Едва ли можно иметь что-нибудь против употребления нового названия для фагоцитоза у беспозвоночных, сохранив термин «воспаление» только для имеющих лейкоциты позвоночных (за исключением ланцетника); совершенно так же можно вместо «Hämitis» ввести в употребление новое название для обозначения фагоцитоза в крови.

Переходя к сущности фагоцитологической теории, я должен прежде всего заметить, что все собранные мною за последние годы факты говорят о том, что реактивные явления у беспозвоночных, как обладающих, так и не обладающих кровеносными

сосудами, а также у всех позвоночных животных, представляют собой только разные ступени одного непрерывного процесса. Генеалогия этого процесса может быть установлена с большой долей вероятности, и основа его заключается в пожирании фагоцитами возбудителя, а также ослабленных и омертвевших тканей. Положение Конгейма «нет воспаления без сосудов» мы можем изменить так: «нет воспаления без фагоцитов». Очень хороший объект для наблюдения воспалительных процессов я нашел в широких прозрачных плавниках молодых личинок Bombinator. Здесь я мог убедиться, что иммигрировавшие лейкоциты совершенно очевидно выполняют функцию фагоцитов и что это явление вполне гармонирует с фагоцитарным учением. Затем я мог констатировать, что своеобразное лопастное или фрагментированное строение ядер лейкоцитов представляет собой лишь приспособление для более легкого прохождения через стенку сосуда; после диапедеза эти ядра сливаются в круглое или овальное ядро, причем лейкоцит постепенно превращается в соединительнотканную клетку, как это было признано Конгеймом и его школой, главным образом Циглером, а последнее время оспаривалось многими исследователями.

Таким образом, оправдывается теория, согласно которой воспаление у высших животных есть только сложная фагоцитарная реакция против возбудителей болезней. Эта реакция представляется нам как стадия эволюции в развитии фагоцитоза низших животных — взгляд, подтверждающийся ролью лейкоцитов как истребителей бактерий.

Я надеюсь, что после того как последнее положение получит всеобщее признание, принятие фагоцитологической теории воспаления будет облегчено.



О БОРЬБЕ ФАГОЦИТОВ ПРИ ВОЗВРАТНОМ ТИФЕ

Возвратный тиф[38], являющийся типичной инфекцией с наличием в крови характерных спирилл, в большинстве случаев заканчивается выздоровлением и может служить объектом для изучения фагоцитоза.

Несмотря на то, что возвратный тиф многократно исследовался бактериологически, до сих пор не удалось установить определенных данных, касающихся отношения спирилл Обермейера к клеткам организма. Понфик * наблюдал, что мелкие взвешенные в крови зернышки появляются в клетках селезеночной пульпы, и по аналогии полагал, что спириллы возвратного тифа также переходят в клетки селезеночной пульпы; он, однако, не мог обосновать правильности своего предположения. Отрицательные результаты опытов он объяснял техническими трудностями, возникающими при попытках обнаружить спирилл внутри клеток. Некоторым более поздним исследователям удалось найти спирилл возвратного тифа в селезенке умерших во время приступа; однако они их находили только свободно лежащими. Так, Любимов ** описывает спирилл в мальпигиевых тельцах больного желчным тифоидом и изображает их на рисунке лежащими исключительно между клетками селезенки. Р. Кох *** наблюдал спирилл в крови

---

* Anatomische Studien über den Typhus recurrens. Virchow's Archiv, т. LX, 1874, стр. 163.

** Ueber die pathologischen u. anatomischen Veränderungen bei Typhus biliosus. Virchow's Archiv, т. XCVIII, 1884, стр. 181, табл. VIII, рис. 19.

*** Deutsche med. Wochenschr., 1879, N 25, стр. 327, и Mitt. a. d. k. Gesundheitsamte, 1881, т. XL, табл. IV.

органов обезьяны[39], убитой им на высоте приступа; однако он находил их только свободно лежащими в плазме крови, как это видно на фотографии и из краткого описания.

Большинство авторов совсем не высказывает своего мнения об отношении спирилл возвратного тифа к клеткам тела или же выражает их крайне осторожно, а Баумгартен * выступил со следующим категорическим заявлением: «В течение заболевания возвратным тифом ни один из микробов-возбудителей не пожирается и даже не окружается белыми кровяными тельцами». Указанный автор считал при этом, что сделал этим заявлением существенное возражение против основных принципов фагоцитарной теории.

Будучи убежденным в том, что возвратный тиф является наиболее подходящим инфекционным заболеванием для изучения явлений защиты организма против бактерий, я с самого начала изучения фагоцитов искал случая ближе ознакомиться с возвратным тифом. Эта болезнь, еще довольно сильно распространенная в Одессе в начале 80-х годов, исчезла в 1882 г. Весной 1884 г. мне удалось в течение очень короткого времени — в течение полудня — наблюдать в Одессе один случай заболевания. При исследовании нескольких проб крови я отметил, что лейкоциты как будто избегали спирилл, хотя они полностью сохраняли свою подвижность, как это показывало наблюдение на нагревательном столике. Эти данные, а также и то обстоятельство, что спириллы обычно очень быстро исчезают из крови, заставили меня предположить, что борьба с клетками тела разыгрывается в другом месте, а именно в селезенке. В мае 1885 г. во время эпидемии возвратного тифа в Киеве я попытался достать материал из селезенки заболевших, что, однако, было связано с целым рядом легко понятных трудностей. Ни в Киеве, ни в Одессе нельзя было в то время получить обезьян**, с кото-

* Lehrbuch d. path.Mykologie,т.I, 1886. Ср. мою работу о борьбе клеток против рожистого стрептококка. Virchow's Archiv, т. CVII, 1887, стр. 235.

** Узконосые обезьяны — единственные животные, которых удается заразить кровью, содержащей спирилл. Мочутковскому часто приписывает-

рыми удобнее всего было бы экспериментировать. Таким образом, мне не оставалось ничего другого, как провести в более широком масштабе исследование проб крови; при этом я многократно мог подтвердить отрицательный результат при первом исследовании. В прошлом году я приобрел обезьян в ожидании эпидемии возвратного тифа в Киеве. Так как, однако, заболеваний возвратным тифом в этом городе не было, я был вынужден искать материал в другом месте. Наконец, я получил таковой благодаря любезности бывшего ассистента нашей бактериологической станции д-ра Дорошевского, который во время своих исследований по возвратному тифу в Москве заразился и заболел возвратным тифом в тяжелой форме. Прибыв в Одессу в конце инкубационного периода, он привез с собой двух зараженных короткохвостых макак (*Macacus erythraeus* Q. Cuv.), которые и дали мне желаемый материал. Я считаю нужным вторично выразить мою глубочайшую благодарность д-ру Дорошевскому. Я выражаю также свою благодарность Александру Ольденбургскому, подарившему нам обеих вышеупомянутых макак и тем самым (так как в то время обезьян нельзя было достать ни в Москве, ни в Петербурге) сделавшего возможным выполнение данной работы.

Помимо этих двух экземпляров *Macacus erythraeus*, я получил здесь еще одного молодого *Macacus nemestrinus* Et. Geof. и три экземпляра *Cercopithecus griseoviridis* Desm. Все они оказались весьма восприимчивыми к возвратному тифу. Таким образом, моя работа была проведена на 6 обезьянах, из которых 4 были убиты для более подробного исследования.

Прежде чем приступить к изложению результатов фагоцитологических исследований, которые составляют главную цель моей работы, я хочу сделать несколько предварительных

ся, без всякого основания, первое сообщение об экспериментально вызванном приступе возвратного тифа у кроликов, между тем этот автор сам подчеркивает (Zbl. f. med. Wiss., 1876, N 11, стр. 194), что кролики иммунны к возвратному тифу.

замечаний о возвратном тифе у обезьян. После того как Минх *, а затем Мочутковский ** показали, что прививки человеку крови, содержащей спирилл, регулярно вызывают по истечении определенного инкубационного периода настоящий возвратный тиф, многие исследователи тщетно искали такое млекопитающее, у которого можно было бы искусственно воспроизвести возвратный тиф. Лишь Картеру *** и Коху **** удалось вызвать recurrens у некоторых представителей узконосых обезьян (*Semnopithecus entellus*, *Macacus radiatus*, *Cercopithecus ruber* у т. д.) после подложной инъекции крови, содержащей спирилл. Болезнь, однако, во всех случаях выражалась в одном типичном приступе, а после апирексии наступало только небольшое и быстро проходящее повышение температуры, причем спириллы в крови не были обнаружены.

Всего я провел 10 опытов, из которых только один дал отрицательный результат. Последний касался одного молодого самца *Cercopithecus griseoviridis*, который перенес кризис за 5 дней до прививки. После повторного заражения (через 7—9 дней) у этой обезьяны был приступ, который длился всего несколько часов. Если этот опыт и подтверждает данные Картера и Коха, согласно которым перенесенный возвратный тиф не дает надежной защиты против новой инфекции, то он, с другой стороны, показывает, что повторная прививка не всегда сопровождается успехом и в благоприятном случае вызывает только короткий

* Moskauer med. Zeitschr., т. I, 1874.

** Zbl. f. med. Wiss., т II, 1876, стр. 194. К данным обоих названных исследователей я могу прибавить еще собственное наблюдение. 5 и 7 марта нов. ст. 1881 г. я привил себе под кожу кровь, содержащую спирилл, после чего я 12-го тек. мес. заболел и перенес типичный возвратный тиф с двумя приступами, причем в крови имелось много спирилл. Следует отметить то обстоятельство, что на 5-й день первого приступа у меня был псевдокризис, что, возможно, объясняется вторичной инфекцией.

*** Deutsche med. Wochenschr., 1879, Virchow's Hirsch. Jahresber., т. II, 1880, стр. 30.

**** Deutsche med. Wochenschr., 1879, N 25, стр. 327 и Mitt. a. d. k. Gesundheitsamte, т. I, 1881.

приступ. В то время как первый приступ у вышеупомянутой обезьяны продолжался около 36 часов, второй был настолько кратковременным, что спириллы могли быть наблюдаемы лишь в течение немногих часов. Эти же результаты были отмечены у двух других обезьян, которые подверглись многократным прививкам. Так, у одной самки *Macacus erythraeus* первый приступ возвратного тифа длился полных 3 дня, между тем как второй продолжался не больше 36 часов. Старая самка *Cercopithecus griseoviridis* в первый раз болела 53 часа, а во второй раз приступ длился немного более 5 часов. Отсюда видно, что первый приступ возвратного тифа еще не создает иммунитета, но он заметно ослабляет второй. Кох* наблюдал аналогичный случай у одной из своих зараженных обезьян, которая 2 раза переносила возвратный тиф, причем второй приступ был менее продолжителен, чем первый (который также продолжался недолго).

Инкубационный период в большинстве случаев (6) длился около 3 дней, в одном опыте — почти 4 дня, в двух других — только 59 или 46 часов. Первый приступ болезни продолжался от 36 часов до 4 дней.

Когда у одного самца *Cercopithecus griseoviridis* были обнаружены в крови спириллы (через 59 часов после прививки), животное было умерщвлено хлороформом для исследования органов на содержание спирилл. К моему удивлению селезенка не была увеличена и не обнаруживала никаких особых изменений. При исследовании жидкости из селезенки как в свежем виде, так и высушенной на покровном стекле и окрашенной по методу Гюнтера** спириллы не были найдены. Были обнаружены многочисленные макрофаги селезеночной пульпы, небольшие лимфоидные клетки селезенки и значительное число лейкоцитов с лопастными ядрами, но клетки и промежутки между ними были совершенно свободны от спирилл. Последние были найдены

* Сообщено Леффлером в «Mitt. a. d. k. Gesundheitsamte», т. I, 1881, стр. 168.

** Fortschr. d. Medizin, 1885, стр. 755.

только в крови, где многие из них находились в процессе деления. Все спириллы лежали свободно в кровяной плазме, ни одна из них не находилась внутри лейкоцита.

Второй приступ болезни был изучен на одном самце *Macacus nemestrinus*, у которого термокаутером был отрезан кусок селезенки на второй день приступа, при температуре в 41,2°, когда в крови спириллы находились в большом количестве. На окрашенных препаратах крови спириллы были видны в одиночку или в более или менее крупных скоплениях. Хотя последние и находились в ближайшем соседстве с лейкоцитами, все же спириллы, за очень редкими исключениями, лежали свободно в кровяной жидкости. Это наблюдение, которое можно теперь считать общим правилом, ясно показывает, как мало обосновано так часто повторяемое утверждение, что бактерии самостоятельно проникают в клетки. Если это не может осуществиться активными винтообразными движениями мелких спирилл возвратного тифа, приходящих в близкое соприкосновение с лейкоцитами, то насколько труднее должно быть такое внедрение для неподвижных бактерий, например, для гонококков. Отсутствие фагоцитоза объясняется тем, что при быстрых движениях спирилл в кровяном токе лейкоциты находятся в состоянии напряжения и захватывание со стороны этих клеток становится очень трудным, даже почти невозможным. Некоторое влияние может оказать и какое-то выделяемое спириллами вредное вещество; к этому еще вернемся ниже.

При изучении свежих препаратов из экстирпированного фрагмента селезенки той же обезьяны я нашел живых спирилл, которые ничем не отличались от таковых в крови. На препаратах, окрашенных генциан-виолетом, я мог еще яснее увидеть, как незначительно число спирилл в селезенке по сравнению с огромным их количеством в крови. Они не образовывали больших скоплений, а лежали по преимуществу поодиночке между клетками селезенки. Некоторое число спирилл было найдено в плазме клеток, причем следует отметить, что фагоциты со включенными спириллами принадлежат исключительно

к лейкоцитам с лопастным или сегментированным ядром, между тем как меньшие одноядерные лимфоидные клетки мальпигиевых телец, как и большие клетки пульпы, никогда не захватывают спирилл. Спириллы, находящиеся внутри лейкоцитов, сохраняют ту же способность к восприятию окраски, как и свободно лежащие. В собственно селезеночной ткани я наблюдал многочисленные фигуры митотического деления, которые, однако, почти исключительно находились в больших клетках пульпы, не ведущих, как мы видели, активной борьбы со спириллами.

Чтобы составить себе представление о местонахождении и состоянии спирилл со времени их исчезновения из крови, я убил одну обезьяну в период предкризисного повышения температуры. Самка *Macacus erythraeus*, перенесшая возвратный тиф, у которой в течение 5 дней не обнаруживалось спирилл, получила 23 января под кожу материал, содержащий спирилл (об этом дальше сообщу подробнее). После трехдневной инкубации, в то время когда температура животного поднялась до 39,4°, в крови появилось немного спирилл. В течение этого дня и на следующее утро положение не изменилось, но количество спирилл несколько увеличилось; в 10 ч. 15 м. утра их количество было еще довольно значительно. Через 1 ч. 30 м. температура поднялась до 41,5°, и спириллы исчезли из крови. Обезьяна была немедленно убита, и ее органы были тут же подвергнуты исследованию. В препаратах крови из разных органов, так же как и в свежих препаратах селезенки, печени и др., спириллы не были обнаружены. Такой же отрицательный результат дало исследование желчи и собранной из мочевого пузыря мочи. Лишь окрашенные препараты показали, что спириллы находятся исключительно в селезенке. Некоторые из них были внутри лейкоцитов (с лопастным ядром), другие лежали свободно между клеточными элементами. В некоторых местах преобладали захваченные спириллы, в других находились по преимуществу свободнолежащие спириллы. Захваченные спириллы образовывали скопления, принимавшие форму колец, лент,

змей и т. д. В них нельзя было отметить никаких структурных изменений, спорообразования и т. п. Окрашены они были различно: наряду с яркоокрашенными спириллами в той же клетке были и более бледные. У этой обезьяны спириллы не были обнаружены ни в одноядерных лимфоидных клетках, ни в макрофагах селезеночной пульпы. В последних я нередко наблюдал фигуры митотического деления. Я должен решительно подчеркнуть, что неоднократное исследование других органов, а именно печени, костного мозга и лимфатических желез, показало полное отсутствие спирилл.

Хотя полученные результаты свидетельствуют о том, что спириллы во время кризиса накапливаются в селезенке, я считал нужным проверить эти данные во время апиретических периодов. Для этой цели был использован самец *Macacus erythraeus*, у которого после трехдневной инкубации наступил сильный приступ. Термометр в 6 часов утра на четвертый день заболевания показывал предкризисное повышение температуры (41°), после чего температура быстро начала падать и к $9^1/_2$ часам уже достигла нормы (38,7°). Спирилл в крови уже не было. Обезьяна была убита уколом в продолговатый мозг. Исследование препаратов дало тот же результат, что у предыдущей обезьяны. В крови, в селезенке, печени и костном мозгу не было найдено ни живых, ни мертвых спирилл. В препаратах, окрашенных по методу Гюнтера, были обнаружены многочисленные спириллы, но исключительно в селезенке. Свободно лежащие спириллы попадались очень редко и могли выпасть из клетки в процессе препарирования. В всяком случае преобладающая часть спирилл находилась внутри много- или однолопастноядерных лейкоцитов. Многие из этих макрофагов содержали по одной спирилле, большей частью в сжатом положении; в других находилось большое число спирилл, иногда образовывавших целые клубки. Спорообразования здесь так же нельзя было обнаружить. Спириллы имели свою обычную структуру, только многие из них были окрашены в более слабый фиолетовый цвет, чем другие. Клетки селезеночной пульпы и многочисленные одноядер-

ные лимфоидные элементы образовывали макроскопически видимые мальпигиевы тельца и были совершенно лишены спирилл. Селезенка была увеличена, как и у предыдущей обезьяны. Деление клеток пульпы можно было и в этом случае нередко отметить по наличию митотических фигур. В окрашенных препаратах из различных органов, секретов и экскретов всегда наблюдалось полное отсутствие спирилл.

Для разрешения вопроса, были ли еще живы спириллы в селезенке во время начальной стадии апирексии, я привил вышеупомянутой самке *Macacus erythraeus* эмульсию, приготовленную путем растирания куска селезенки в стерильном бульоне. Уже выше было указано, что эта прививка дала положительный результат, откуда следует, что находившиеся в апиретической селезенке спириллы были не только живыми, но и вирулентными; наблюдение это заслуживает внимания, так как известно, что кровь в апиретическом периоде неспособна вызвать воспаление. В последней исследованной мною стадии заболевания я использовал вышеупомянутого самца *Macacus nemestrinus*, у которого на высоте приступа был экстирпирован кусок селезенки. Хотя спириллы и были найдены в крови, когда прошло свыше 24 часов после операции, все же температура вскоре упала ниже 37,7°, а затем поднялась до 39,1°. На следующий день температура была субнормальной (37,4—37,8°), хотя спирилл в крови было еще очень много. В тот же вечер они исчезли, после чего температура упала до 35,1°. Обезьяна жила еще $1^1/_2$ дня после кризиса (т. е. с момента исчезновения спирилл из крови) и умерла, не обнаружив никаких признаков сепсиса. При детальном исследовании спириллы были опять найдены только в селезенке. Внутри лейкоцитов число их было очень незначительно по сравнению с их массой в крови во время приступа. Некоторые спириллы еще довольно четко окрашивались, но большинство было бледно и показывало ясные признаки распада. Таких распавшихся спирилл часто бывало трудно отличить от других включений, так что весьма возможно, что многих из них вообще нельзя было распознать. Так же как и

в предыдущих случаях, нельзя было отметить ничего, указывающего на спорообразование. Лимфоидные элементы и клетки пульпы, из которых довольно многие находились в процессе деления, не содержали никаких спирилл. Лопастноядерные лейкоциты — единственные фагоциты, содержавшие спирилл, не были, как обычно, равномерно распределены в селезенке, а большей частью скоплялись на оперированном краю органа.

Вышеизложенные результаты показывают, что лейкоциты крови, как правило, не в состоянии захватить спирилл возвратного тифа; последние заглатываются фагоцитами селезенки. Отсюда следует, что учение о фагоцитах не только не опровергается наблюдениями при возвратном тифе, но, наоборот, находит в них новую и важную поддержку, так как все приведенные факты прекрасно согласуются с постулатом этого учения. Утверждения Баумгартена*, что «живой организм может и без всякой помощи со стороны фагоцитов справиться с энергично размножающимися паразитами», под которыми он подразумевает спирилл возвратного тифа, опровергается моими исследованиями. Если его замечание о том, что при возвратном тифе «ни один из паразитарных микробов не пожирается и даже не окружается белыми кровяными клетками» и верно постольку, поскольку находящиеся в крови лейкоциты в большинстве случаев не захватывают спирилл, то оно все же неприемлемо в том смысле (что собственно и является для нас существенным), будто белые кровяные тельца, или лейкоциты, вообще не в состоянии вступать в борьбу против спирилл. Критикуя Баумгартена, я уже высказал предположение о том, что спириллы во время кризиса пожираются фагоцитами селезенки (Virchow's Archiv, т. CVII, 1887, стр. 236); я считал тогда, что эта роль принадлежит большим клеткам пульпы (макрофагам), но теперь выяснилось, что эти клетки ведут себя совершенно пассивно по отношению к спириллам, которые пожираются исключительно лейкоцитами селезенки. Я обосновал свое предположение, указывая

* Berliner klin. Wochenschr., 1884, стр. 18.

на отсутствие спирилл в лейкоцитах крови, а также данными Высоковича*, согласно которым введенные в кровь сапрофитные бактерии попадают в большие клетки пульпы. Полученные мною результаты доказывают, между прочим, что последнее утверждение не должно быть обобщено.

Из вышеизложенных данных следует также с полной очевидностью, что прежние представления об отмирании и распаде спирилл внутри человеческого организма не получают подтверждения. Альбрехт** считал, что спириллы погибают в жидкости под влиянием продуктов своего собственного обмена, «распадаются до детрита и как таковой выводятся из тела вместе с разными экс- и секретами». Гапау*** считает, что периодичность возвратного тифа зависит от фаз развития спирилл — точка зрения, совпадающая с теорией Баумгартена**** о том, что бактерии в животном организме отмирают сами. «Так же, как каждый индивидуум,— говорит вышеуказанный исследователь, — имеет предельную продолжительность жизни, возможно, что и микробы находятся в аналогичных условиях и их жизнь колеблется в определенных пределах и заканчивается, но отдельные формы сохраняются, чтобы начать новый цикл; это предположение кажется весьма вероятным и на основании наблюдений жизни, роста и отмирания низших видов животных».

Однако все это неприложимо к возвратному тифу. Я исследовал у многих обезьян спирили после их исчезновения из крови и нашел, что они до последнего момента остаются подвижными, следовательно, живыми и не обнаруживают никаких признаков отмирания и распада. Спириллы, перенесенные во время приступа на предметное стекло или в пробирку, дольше остаются живыми, чем в организме человека или животного.

Это положение, которое уже было отмечено рядом предыдущих исследователей, наблюдалось мною несколько раз. Я приведу

* Zeitschr. f. Hygiene, т. I, 1886, стр. 41.
** Deutsch. Arch. f. klin. Med., т. XXIX, 1881, стр. 84
*** Zeitschr. f. klin. Med., т. XII, 1887, стр. 3.
**** Lehrbuch d. path. Mykologie, т. I, 1886, стр. 114.

несколько примеров. На второй день приступа, за 11 часов до исчезновения спирилл из крови, мною были взяты в капиллярные трубочки пробы крови у самца *Cercopithecus griseoviridis*. Через 17 часов после исчезновения спирилл из крови обезьяны (28 часов после взятия пробы) в пробах крови, сохранявшихся в пробирках или на предметном стекле, были найдены подвижные жизнеспособные спириллы. Для разрешения вопроса о том, не образуются ли в крови какие-либо продукты, убивающие спирилл, я взял у одной самки *Macacus erythraeus* пробы крови за $1^1/_2$ часа до исчезновения из нее спирилл и прибавлял к ним значительное количество крови, уже свободной от спирилл. Согласно вышеупомянутым воззрениям, спириллы к этому времени должны отмирать. Однако, наблюдая их до самого вечера, я мог обнаружить оживлённые движения спирилл через 7 часов после добавления крови и через 8 часов после исчезновения их из крови самих обезьян. Исследование не было продолжено, но ясно видно, что спириллы в препаратах живут дольше, чем в обезьяньей крови, несмотря на прибавление крови, взятой в период кризиса. Подобные же данные я собрал и в отношении спирилл возвратного тифа у человека. Вышеописанный опыт с эмульсией апиретической селезенки показывает, что спириллы в селезенке еще живут в начальной стадии апирексии и что, следовательно, кризис не вызывается смертью спирилл.

Гораздо труднее решить вопрос о том, не являются ли спириллы в конце приступа или в начале апирексии живыми, но ослабленными. Описанный опыт с эмульсией селезенки, а также увенчавшаяся успехом прививка крови, взятой перед кризисом и содержащей спирилл, как будто указывают на то, что ослабление в действительности не имеет места; однако остается возможность усиления вирулентности после перенесения в здоровый организм. Что касается влияний, которые могли бы вызвать такое ослабление спирилл, то в первую очередь следует подумать о значении температуры. Установлено, что наиболее благоприятная температура для роста патогенных бактерий

приближается к нормальной температуре тела млекопитающих и что высокая температура оказывает тормозящее действие и ослабляет многих паразитов. Классическим примером являются бациллы сибирской язвы, которые под влиянием температуры выше 42° превращаются в безвредные организмы. Туберкулезные бактерии значительно ослабевают при температуре в 42°. Таким образом, можно a priori предположить, что характерная для возвратного тифа высокая температура оказывает ослабляющее действие; это вполне согласуется с открытием Александера (в последнее время подтвержденным Антоновым), что следствием вызванного жаропонижающими средствами понижения температуры бывает увеличение числа спирилл возвратного тифа.

Изучая этот вопрос, я столкнулся с явлением, ограничивающим предполагаемое ослабляющее действие температуры. У вышеупомянутых *Macacus nemestrinus* отмечалось исчезновение спирилл из крови и их переход в селезенку, несмотря на низкую температуру после операции. Отсюда мы можем сделать заключение, что высокие температуры, стимулируя реакцию организма, не являются безусловно необходимыми для удаления патогенных спирилл из животного организма. Следует еще учесть возможность возбуждающего действия температур на движения фагоцитов[40], что также может быть благоприятно для организма.

Остается еще исследовать, почему спириллы не подчиняются общему закону об инородных телах, введенных в кровь, и упорно держатся в крови, не переходя в селезенку. Остается также неясным, почему эти паразиты не проникают в печень и костный мозг. Играют ли в этом роль активные движения, которые для некоторых бактерий означают переход в более богатые воздухом слои, трудно сказать в настоящее время. Во всяком случае следует напомнить о том, что даже неорганические инородные тела неодинаково ведут себя в крови. Так, Гофман и Лангерганс* нашли, что после впрыскивания 2,5 г

* Virchow's Archiv, т. XLVIII, 1869, стр. 306, 307.

киновари в кровь кролика киноварь уже через 48 часов полностью исчезает из крови, между тем как после введения 4,0 г киноварь еще обнаруживается на седьмой день. У морских свинок киноварь можно было спорадически обнаруживать в крови еще на 15-й и даже на 24-й день. Неподвижные бациллы сибирской язвы неодинаково распределяются в крови разных видов животных и даже у разных животных одного и того же вида. Они более многочисленны в селезенке мыши и кролика; в легких, печени и некоторых других органах кролика их гораздо больше, чем в капиллярах* мозга и мышц.

В своей статье «Сущность и причины болезней» (1880 г.) Рудольф Вирхов** сказал следующее: «Спирохета Обермейера является вполне определенным растительным организмом, и ее наличие при возвратном тифе в определенные периоды постоянно и несомненно. Большего мы пока ничего о ней не знаем, и все же мы этим удовлетворяемся, хотя, конечно, только временно. Изучен ли теоретически возвратный тиф? Я думаю, что мы еще очень далеки от этого. Я уже не говорю о том, что мы не знаем, как переносится зараза или каково ее происхождение, но я должен сказать, что мы не имеем ни малейшего понятия о том, где она проявляет свое действие в организме и каким образом в результате этого возникает определенное лихорадочное заболевание. Поэтому следует обратиться к целлюлярной патологии. Мы лишь тогда будем иметь теорию патогенеза возвратного тифа, когда узнаем, какие живые клетки поражаются возбудителями или продуктами их жизнедеятельности и какие изменения при этом происходят в клетках»[41]. Хотя мы еще далеки от того, чтобы иметь научную теорию патогенеза возвратного тифа, но все же открытие фагоцитоза приближает нас к этой цели. Мы наблюдаем здесь очень примитивную, обычную и самостоятельную целлюлярную функцию.

Если на основании результатов, полученных у обезьян, мы

---

* Koch R. Untersuchungen über die Aetiologie der Wundinfektionskrankheiten, 1887, стр. 66, 67.

** Virchow's Archiv, т LXXIX, 1880, стр. 210.

попытаемся объяснить течение возвратного тифа у человека, то нельзя забывать, что между этой болезнью у обезьян и у людей имеются довольно значительные различия. Для тех и других можно принять в одинаковой мере, что введенные (преднамеренно или случайно) спириллы не встречают сопротивления тканей, так как клеточные элементы, находящиеся на месте их внедрения, остаются инертными. Обладая подвижностью, бактерии сравнительно быстро проникают в ток крови, где они, как это установлено для человека и обезьян, остаются свободными и не захватываются лейкоцитами. Этим самым в крови создается возможность их беспрепятственного и быстрого размножения, которое и влечет за собой лихорадочную реакцию. Когда спирилл в крови становится очень много, они начинают переходит в селезенку, где пожираются полинуклеарными лейкоцитами. Однако в течение некоторого времени количество свободных спирилл остается значительным, отчего болезненные явления продолжаются, а лихорадочная реакция, как правило, повышается до максимума. Затем в очень короткий промежуток времени спириллы переходят в селезенку и там в течение нескольких часов бо́льшая часть их заглатывается лейкоцитами. Как быстро может произойти захватывание инородных тел фагоцитами, видно из опытов с киноварью, когда (в экспериментах Гофмана и Лангерганса — см. сноску на стр. 123) «через 2 часа после инъекции можно найти только немного свободной киновари». Заключенные в клетках, хотя и живые, спириллы, так же как и немногие оставшиеся свободными, не вызывают повышения температуры, и она вскоре падает до нормы. Отсутствие спорообразования спирилл в организме обезьян дает нам право предположить, что это имеет место и у человека. Это предположение, которое так часто делалось без достаточного основания*, по моему мнению, излишне для объяснения рецидивов. Те немногие спириллы, которые остались в селезенке

* Описанные Гутманом, Альбрехтом и др. зернистые тельца, образующие часто четкообразные соединения, являются продуктами распада кровяных телец и не имеют ничего общего со спириллами возвратного тифа.

непоглощенными, а также и те, которые вышли из лейкоцитов в процессе борьбы, могут дать начало новому поколению. Мы должны учесть, что фагоциты, содержащие спирилл, во время кризиса и апирексии не в состоянии поглотить новых паразитов. Лишь по истечении некоторого времени фагоциты вновь становятся способными к заглатыванию спирилл, что совпадает со вторым приступом. По аналогии я вспоминаю о том сроке, который должен пройти между двумя прививками вакцины при сибирской язве, чтобы избежать плохих последствий второй вакцинации. К сожалению, я не имел возможности привить кровь, содержащую спирилл, непосредственно в селезенку обезьяны, а также изучить течение возвратного тифа у обезьяны с экстирпированной селезенкой; последнее было желательно в связи с тем, что функция селезенки при этой инфекции оказалась действительно лечебной[42]. Изложенный здесь опыт изучения возвратного тифа следует рассматривать как гипотезу, и он не претендует на большее. Я сам сознаю, как много еще осталось сделать, чтобы хоть приблизительно обрисовать патологическую картину этой своеобразной формы инфекции[43]. С другой стороны, я все же надеюсь, что сумел доказать на основе изложенных здесь фактов, что фагоцитам принадлежит значительная роль в борьбе организма против спирилл возвратного тифа*.

Если в настоящее время можно считать установленным, что как у дафний, так и у амфибий и млекопитающих клетки ведут активную борьбу против микробов и что деятельность фагоцитов проявляется в отношении спор бластомицета (у дафний), кокцидиеподобных паразитов (малярия)**, кокков (Erysipelas), бацилл сибирской язвы и т. д., то едва ли приходится сомневаться в том, что эти явления подчинены общему закону.

---

* На заседании одесских врачей 16/28 мая с. г. я сделал доклад о моих исследованиях и демонстрировал соответствующие препараты, среди которых были показаны лейкоциты, содержащие спирилл. В качестве свидетелей я могу, помимо многих врачей, назвать и знаменитого зоолога проф. Александра Ковалевского.

** Zbl. f. Bacteriol. u. Parasitenkunde, т. XXI, 1887, стр. 624.



О ФАГОЦИТАРНОЙ РОЛИ ГИГАНТСКИХ КЛЕТОК ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

Занявшись[44] вопросом о значении клеточных элементов в борьбе организма с паразитарными возбудителями болезней, я решил обратить особое внимание на процессы, происходящие при туберкулезе, не только ввиду серьезности самой болезни, но и потому, что борьба клеток с туберкулезными бациллами в свете учения о фагоцитах приобретает особо важное значение. В предыдущих работах я стремился показать, насколько такие болезни, как рожистое воспаление и возвратный тиф, почти всегда оканчивающиеся выздоровлением, согласуются с положениями фагоцитарной теории.

На этот раз я попробую показать, каким образом инфекция, ведущая обычно к смерти, сочетается с принципами фагоцитарного учения.

Некоторые явления из интересующей нас области были замечены уже Р. Кохом, открывшим туберкулезных бацилл. В его классическом труде мы находим следующие строки*. «Нередко в гигантской клетке можно встретить бациллу, окрашенную не так интенсивно, как другие бациллы в соседних гигантских клетках. Кроме того, я наблюдал и такие случаи, когда гигантская клетка содержала интенсивно окрашенную бациллу наряду с другой, очень светлой и мало заметной. Иногда внутри гигантских клеток мне попадались спороносные бациллы. Из всего этого я заключаю, что гигантская клетка представляет

* Die Aetiologie der Tuberkulose. Mitt. a d k. Gesundheitsamte, т. II, 1884. стр. 21.

собой довольно устойчивую форму, бациллы же обычно менее живучи и сохраняются в гигантских клетках более или менее длительно только потому, что за одной отмирающей генерацией обычно следует другая. Иногда бациллы внутри гигантских клеток образуют споры[45] и в этих случаях также оставляют после своей гибели потомство. Но часто развитие бацилл прекращается, и лишь опустошенная гигантская клетка свидетельствует о том, что здесь были бациллы».

Наблюдения Р. Коха я объяснил в своей работе о грибковом заболевании дафний с точки зрения фагоцитарной теории, т. е. тем, что «гигантские клетки захватывают бацилл и затем уничтожают их». В моей статье о сибирской язве, написанной вскоре после появления обширной работы Р. Коха о туберкулезе, я пытался дать новые доказательства правильности такого толкования, ссылаясь на крупнейшего представителя современной бактериологии.

Более слабую окраску бацилл в гигантских клетках я объяснял не краткосрочностью их существования, т. е. естественной гибелью, как это делал Кох, а приписывал это явление фагоцитарному действию гигантской клетки. Я считал, что если бы гибель бактерий была обусловлена исключительно краткосрочностью их существования, то подобные бледно окрашенные бациллы должны были бы встречаться и вне клеток и в культурах; от такого исследователя, как Кох, это, конечно, не укрылось бы. Собственными данными относительно этих явлений я в 1884 г. еще не располагал, а было бы чрезвычайно важно подвергнуть их специальной проверке, так как более или менее случайные наблюдения Коха не контролировались им с этой точки зрения.

Вскоре такой контроль был предпринят Баумгартеном*, который счел возможным отвергнуть не только мое толкование полученных Кохом данных, но даже и само существование последних. В то время как Кох «нередко» находил в гигантских

* Zeitschr. f. klin. Med., т. IX, 1885, стр. 134, прим. 1; Baumgarten. Ueber Tuberkel u. Tuberkulose, Berlin, 1885, стр. 42.

клетках мертвых, слабо окрашенных бацилл, Баумгартен «никогда не отмечал ни малейшего намека на какую бы то ни было *регрессивную* метаморфозу бацилл, заключенных в живых туберкулезных клетках (даже и в содержащих бацилл гигантских клетках, появляющихся в таком обильном количестве после прививки жемчужницы)». Эти свои наблюдения Баумгартен использовал против фагоцитарной теории, о чем он снова специально упоминает в последнем выпуске своего труда «Патологическая микология»*.

В моих исследованиях по туберкулезу, болезни, которая, несмотря на смертельный исход, обычно принимает хроническое течение, я, разумеется, должен был уделить особое внимание отношениям между клетками организма и бактериями. Откладывая подробное опубликование накопленных мною в этой области данных (так как мне хочется издать их вместе с остальными главами «Биологии фагоцитов»[46], если мне вообще удастся довести до конца эту довольно большую работу), я в этой статье займусь изучением борьбы гигантских клеток с туберкулезными бациллами; это исследование должно сопровождаться соответствующими иллюстрациями.

Прежде всего мы должны ближе познакомиться с борющимися сторонами. Нападающей стороной является всем известная, со времени знаменитого открытия Коха, туберкулезная бацилла. Являясь паразитом в организме животного, она обычно имеет вид палочки, окрашивающейся равномерно или частично. Иногда она удлиняется, принимая вид коротких тонких нитей, большей частью изогнутых. Самые длинные из них я находил в туберкулезной мокроте людей (рис. 1 *b*) и в жидкости селезенки туберкулезных воробьев (рис. 2). Оказывается, что туберкулезный паразит, как и большинство бацилл, представляет собой не конечную стадию, а только состояние в цикле развития бациллы. В подавляющем большинстве случаев это тонкая с закрученными концами бацилла или нить; как исключение она

* Lehrbuch d. path. Mykologie, г. 2, 1887, стр. 569.

представляется в виде более или менее толстой палочки, окрашивающейся в этом случае только частично, что я наблюдал в легочных бугорках кролика, убитого через 6 месяцев после искусственного заражения в переднюю камеру глаза (рис. 4).

В культурах формы туберкулезных бактерий гораздо разнообразнее. Хотя в культурах, выращенных на свернутой кровяной сыворотке или на агаре (по Ру и Нокару), преобладает обычная форма, но нередко встречаются и другие, отличающиеся меньшими размерами. Иногда туберкулезные бациллы принимают вид коротких, часто соединенных попарно звеньев (рис. 3), напоминающих старый Genus bacterium и главным образом *Bacterium termo*. Совершенно круглых, кокковидных образований я не находил, в то время как формы, переходящие в овальные, встречались довольно часто. Попадались и ланцетовидные вариации (рис. 6). Равномерно укороченных туберкулезных бактерий удавалось находить при выращивании их как при более низких (например 36°), так и при более высоких (42°) температурах.

Необычными являются варианты, встречающиеся при длительном росте культур, которые следует отнести к категории так называемых инволюционных форм. Ру и Нокар* нашли в культуре, хранящейся несколько месяцев, удлиненные и раздутые формы с утолщением на конце, как бы прикрепленным под прямым углом к бациллярной клетке. При длительном культивировании в достаточно высоких температурах (я обычно применял 43,6°) прогрессирует и развитие таких форм. Уже через 20 дней после посева между типичными бациллами появляются удлиненные и утолщенные. Такие палочки всегда интенсивно окрашены и очень заметны благодаря вздутию обоих концов, что придает им своеобразную форму (рис. 20 *d*). В старых трехмесячных культурах полиморфизм значительно более выражен и характеризуется следующими формами: очень сильно удлиненные и более или менее вздутые на концах бацил-

* Ann. de l'Inst. Pasteur, 1887, N 1 стр. 24

лы с выпячиванием в виде маленькой точки посредине (рис. 20 *g*), к которой примыкают еще несколько других (*l*, *m*, *n*, *o*, *p*, *q*), образуя ветви с шишковидными расширениями на концах. В более редких случаях удлиненные почки первой генерации дают еще добавочные побеги, либо отделяющиеся от материнской почки (рис. 20 *s*, *n*, *n'*), либо выпускающие в качестве боковой почки новый побег (*t*). Обычно они так и остаются в виде куста, но иногда такой куст делится на две или больше частей, образуя такие формы, как на рис. 20 *h*, где почка находится не посредине, а на одном из концов, или как на рис. 20 *n*, где отделилась только часть основной бациллы с двумя латеральными и одной терминальной почкой (*n'*). Не может быть сомнения в том, что все описанные формы составляют одно целое и не только из-за обилия всевозможных переходных форм, но и потому, что массовое почкование не нарушает типичного макроскопического вида культур, главным же образом вследствие того, что все описанные стадии совершенно одинаково реагируют на окраску, т. е. после обработки дополнительной окраской (метиленовая синька) сохраняют основную (фуксин).

Хотя и не подлежит сомнению, что своеобразные удлиненные и разветвленные туберкулезные бациллы относятся к категории так называемых инволюционных форм, все же это не значит, что их надо рассматривать как дегенеративные. Часть исследователей, в том числе и Ганзен, считает, что некоторые из так называемых инволюционных форм входят в цикл нормального развития бактерий. Обнаружение у туберкулезных бактерий совершенно закономерных стадий, сопровождающихся процессами почкования, ясно доказывает, что здесь не может быть и речи о дегенерации. То, что такие стадии появляются при неблагоприятных для обычного развития бактерий условиях, отнюдь не может служить возражением, тем более что нам известны аналогичные явления у низших растений, как, например, спорообразование у *Penicillium glaucum* (Брефельд).

Из вышеизложенного видно, что почкование у семейств Bacteriaceae не является единственным способом размножения,

как обычно предполагают; возможно, что это обстоятельство будет когда-нибудь использовано для изучения близкого родства этих организмов.

Что касается строения туберкулезных бацилл, то я прежде всего должен подчеркнуть существование у них очень плотной оболочки. Правда, последняя не видна под микроскопом, но многое указывает на ее существование и прежде всего общеизвестная стойкость туберкулезных бацилл к краскам. О существовании прочной оболочки упоминалось уже Эрлихом, другие же (Унна) подвергали это сомнению[47]. В связи с малыми размерами объекта решить этот вопрос крайне трудно даже при исследовании старых ветвистых колоний, и поэтому приходится прибегать к сравнениям. Последние указывают на то, что самые разнообразные объекты, если они окружены прочной оболочкой, ведут себя по отношению к окраске аналогично туберкулезным бациллам.

Известно, что при двойной окраске споры бактерий и плесневых грибков сохраняют основную окраску. То же самое наблюдается у кокцидий в кроличьей печени, у яиц различных червей и на самих червях. Удобнее всего пользоваться для исследования заключенными в оболочку трематодами, так как они в неповрежденном виде окрашиваются, как туберкулезные бациллы; при разрыве же твердой оболочки и освобождении внутренних органов последние принимают дополнительную окраску. В связи с более интенсивной окраской почкующихся стадий можно притти к выводу, что оболочка этих сравнительно огромных форм гораздо крепче, чем у бацилл.

Хотя особи в стадии почкования по сравнению с обычными бациллами представляют крупные объекты, я не мог отметить у них членистого строения. В последнее время много говорилось о том, что туберкулезная палочка состоит из кокков (Луц, Гейденрейх); мои исследования туберкулезных бацилл, и, в частности, их стадий почкования, этого не подтверждают. У разветвленных форм протоплазма часто губчатая с вакуолями, как это встречается у многих настоящих грибковых клеток,

кроме того, обнаруживаются вкрапленные кое-где темноокрашенные зерна с неровными очертаниями, не представляющие особого интереса для морфологии. Так, часто наблюдавшийся распад туберкулезных бацилл на отдельные зерна, разделенные неокрашенными промежутками, объясняется, по-моему, образованием в бациллах ряда запасных веществ в виде зерен, не поглощающих анилиновых красок, что имеет место и у других бактерий. Подобное явление удобнее всего наблюдать на крупной клетке *B. megatherium*. Такие окрашивающиеся зерна часто образуются в туберкулезных бациллах, содержащихся в мокроте, а также в самих туберкулезных бугорках. Яснее всего я наблюдал такие образования в легочных туберкулах кролика, умерщвленного через 6 месяцев после заражения (рис. 4). Так же как я не могу считать вкрапленные в клетку окрашивающиеся зерна кокками (как бы они ни симулировали последние), так я не могу признать бесцветные пространства спорами. Если учесть, что споры туберкулезных бацилл далеко не так устойчивы, как других бацилл, например, сибирской язвы, и что последние, несмотря на их большую устойчивость и крепость оболочки, все же при длительной обработке принимают окраску, как и туберкулезные бациллы, можно предположить, что споры туберкулезных бацилл воспримут окраску подобно остальным. Но факты показывают, что это не так, ибо после длительного кипячения бесцветные промежутки не окрашиваются. Спорами скорее можно признать мелкие кругловатые тельца, окрашивающиеся интенсивнее клеточного содержимого и во всех отношениях больше напоминающие споры некоторых других бактерий. Такие споры я часто встречал и в культурах и в бациллах, содержавшихся в мокроте. В коротких овальных члениках я регулярно находил только по одной споре (рис. 6); в палочковидных — тоже по одной или по две споры (рис. 20 *i*, *j*), в удлиненных туберкулезных бациллах — по нескольку (рис. 1 *c*). В отличие от описанных выше окрашивающихся зернышек споры присутствуют почти регулярно и имеют более резкие очертания[48].

При недостаточном знании очень многих особенностей морфологии бактерий едва ли своевременно поднимать вопрос об их месте в систематике, т. е. о научно обоснованном определении туберкулезных бактерий в этом направлении. Но уже и сейчас можно утверждать, что название *Bacillus tuberculosis* совершенно не обосновано. Название «Bacillus», вполне подходящее для определения палочковидной формы, никак не может служить родовым названием, тем более что в настоящее время названием «Bacillus» объединяют самых разнообразных бактерий. Учитывая, что зрелые туберкулезные бактерии могут разрастаться в нити (хотя бы в короткие), отличающиеся от других аналогичных форм (кроме бактерий проказы) очень твердой оболочкой, правильнее было бы принять название Sclerotrix для рода и *Sclerotrix Kochii* для вида туберкулезных бактерий[49].

Туберкулезные бактерии ослабляются уже при 42° и еще интенсивнее при более высоких температурах (43—44°). Давая в этих условиях более медленный, но характерный рост, они настолько ослабевают, что даже у морских свинок вызывают только местный гнойный процесс без общей инфекции.

Несколько слов я хочу еще посвятить условиям гибели туберкулезных бактерий в культурах. Хотя во многих культурах все бациллы окрашиваются одинаково, все же нередко часть бактерий бывает окрашена бледнее остальных. Иногда удавалось даже констатировать, что некоторые бациллы окрасились в голубой цвет (дополнительная окраска метиленовой синькой), в то время как бо́льшая часть их была окрашена в красный цвет. На такое явление уже указывал и Эрлих*. Это говорит о том, что микробные клетки, погибающие в культурах, настолько изменяются, что окрашиваются иначе, чем прежде. Но не нужно думать, что такие изменения происходят сразу после гибели: не только сохранявшиеся в спирту и других средах, но и содержавшиеся в бульоне туберкулезные бациллы еще длительно сохраняют способность окрашиваться. Поэтому

* Beiträge z. Theorie d. Bacillenfärbung. Charité-Annalen, 1886.

не всех бацилл, сохраняющих основную окраску, следует считать живыми. Этот вывод подтверждается экспериментально в тех случаях, когда нормально окрашивающиеся туберкулезные бациллы не дают роста, как, например, при посеве туберкулезного гноя.

Обратимся теперь к защитникам нашего организма. При туберкулезных процессах это главным образом (хотя не исключительно) гигантские клетки. Так как исследование последних для намеченной цели часто требует сложной техники, то я упомяну только об основной методике исследования. Для ориентировочного ознакомления и для более детального изучения изменений, которым подверглись бациллы, служили сухие препараты, приготовленные обычным способом и окрашенные анилинфуксином или карболфуксином и метиленовой синькой. Если соблюдать при этом осторожность, то клеточные элементы, главным образом гигантские клетки, сохраняются так, что можно получить правильное представление о поведении бацилл в клетке. Но необходимо также получение хороших срезов. Для этого органы сохранялись в хромовой кислоте, в жидкости Флеминга и чаще в алкоголе. Срезы делались непосредственно после этой обработки или после предварительной заливки кусочка органа целлоидином или парафином. Срезы, сделанные замораживающим микротомом, непригодны, так как при этом недостаточно резко выделяется протоплазма; поэтому после нескольких опытов мы стали делать срезы обыкновенным микротомом Ланга. Для окрашивания применялись почти все известные методы; наилучшим из них оказался метод, предложенный д-ром Кюне из Висбадена. Этот метод я изучил по первоисточнику и пользуюсь случаем поблагодарить д-ра Кюне. Так как автор еще нигде не описал своего метода, то я считаю необходимым (конечно, с разрешения автора) кратко описать его здесь. Применяется комбинированная окраска фуксином, гематоксилином и светлой кислой анилиновой краской — аурамином, благодаря чему туберкулезные ткани окрашиваются в три цвета: клеточная протоплазма — в желтовато-серый, клеточные ядра — в фиолетовый,

а туберкулезные бациллы — в красный цвет. Для обесцвечивания кислоты не применяются. Сначала срез помещают в крепкий раствор гематоксилина или более слабый раствор кампешевого экстракта, приготовленного по Клейну, с квасцами. Избыток краски удаляется промыванием водой, которую удаляют, погружая срез на короткое время в абсолютный алкоголь. Срезы, окрашенные в фиолетовый цвет, переносят затем часа на два в фуксин, приготовленный следующим образом: насыщенный спиртовой раствор фуксина разбавляется смесью из равных частей однопроцентного раствора углекислого аммония и тимоловой воды. После того как сильно окрашенные срезы промыты водой и обезвожены алкоголем, их на несколько минут помещают в анилиновое масло, затем в скипидар и из последнего на несколько минут в ксилол, а через небольшой промежуток времени — в чистое анилиновое масло. После этого их помещают в концентрированный раствор анилинового масла с аурамином, где они должны оставаться 10—15 минут. Из этого раствора их снова переносят в чистое анилиновое масло, затем в скипидар и ксилол и, наконец, заключают в ксилоловый раствор дамаровой смолы. Описанный метод можно рекомендовать как лучший не только для исследования туберкулеза, но и для изучения взаимоотношений клеток с другими бактериями. Из всех исследованных мной теплокровных позвоночных лучшим объектом для изучения гигантских клеток или их борьбы с туберкулезными бациллами оказался грызун — суслик* *(Spermophilus guttatus* Temmink). Это животное, которое легко поймать в ближайших окрестностях Одессы почти в течение всего года, принадлежит к опаснейшим врагам нашего земледелия и уничтожается ежегодно миллионами, что все же не мешает ему наносить огромный вред. Хотя суслик не иммунен к туберкулезной инфекции, все же он очень стоек даже к большим заражающим дозам. Так, например, суслики, получившие внутрибрюшинно 0,5 $см^3$ густой эмульсии (очень вирулентной культуры на глицерино-

---

* См. Giebel. Die Säugetiere, 1855, стр. 634.

вом агаре), даже через 3 месяца оказались еще упитанными и не показывали никаких внешних признаков заболевания, хотя исследование внутренних органов показало сильное увеличение селезенки и лимфатических желез, иногда с массовым содержанием туберкулезных бацилл. Заражение большими количествами (1 $см^3$ внутрибрюшинно) кончилось смертью через несколько дней. При вскрытии таких умерших или убитых сусликов туберкулы никогда не обнаруживаются в органах; при микроскопическом исследовании последних (селезенка, печень, лимфатические железы) бросается в глаза большое количество гигантских клеток, все стадии развития которых легко проследить. Так как во всех исследованных мною органах развитие этих элементов было совершенно одинаково, то все сказанное мною относится к селезенке, к печени и к лимфатическим железам. У суслика во всех этих органах гигантские клетки образуются путем разрастания отдельных эпителиоидных клеток при своеобразном делении ядра. При исследовании туберкулезных очагов отмечается большое количество эпителиоидных клеток с митотическими центросомами, причем особенно интересно, что последние имеют один астер (рис. 7, 11 *a*, *a*), а двойные астеры и стадии деления протоплазмы отсутствуют. Как показывает дальнейшее наблюдение, описанное явление основано на том, что митоз служит не для размножения, а для образования гигантских клеток, причем отдельные лучи астера дают начало ядрам будущей гигантской клетки. Сначала замечается легкое, постепенно увеличивающееся утолщение периферических концов лучей центросомы (рис. 7, 11 *a*, *a*); последние принимают вид дубинок (рис. 7 *b*), причем весь луч состоит из однородного хроматина; но потом в утолщении, образующемся на конце дубинки, скопляется прозрачная бесцветная, как вода, масса (фиг. 7 *c*), придающая ей сходство с сформировавшимся ядром. Хроматин делится тем временем на периферическую и центральную части, и мы уже видим одну или несколько новых центросом, соединенных тонкими волоконцами с остальными частями астера. Тот же процесс совершается и с другими лучами астера, превра-

щающимися в ядерный клубок с нитями. Вся масса ядра делится на несколько сегментов (рис. 9, 10 *d*), принимающих самые причудливые формы и распадающихся с образованием ядерного сока на отдельные ядра. Последние принимают почкообразную форму, они дольчаты и неправильны по форме и очертаниям (рис. 11 *e*, 12 *f*) и в конце концов превращаются в обычные кругловатые или овальные ядра (рис. 13, 14). Во время почкования ядер от лучей астера протоплазма эпителиоидных клеток сильно увеличивается в объеме, достигая постепенно размеров, характерных для гигантских клеток.

В подавляющем большинстве случаев развитие происходит описанным путем, но иногда образование ядер гигантской клетки совершается проще, и дольчатое ядро эпителиоидной клетки распадается на несколько дочерних ядер, как это уже раньше наблюдалось Арнольдом и другими (рис. 7, 9, 12 *g*, *h*, *i*, *k*). Таким образом, оказывается, что у суслика при образовании гигантских клеток наряду с митотическим делением ядер происходят процессы распада на отдельные части, как это наблюдали некоторые исследователи (Бенеден и Жюлен, Карнуа) при сперматогенезе. Мне никогда не удавалось установить полной достоверностью образование гигантских клеток у суслика путем слияния нескольких эпителиоидных клеток, хотя разрастание таких клеток я считаю вполне возможным.

Правда, я никогда не наблюдал живые гигантские клетки у суслика, однако не сомневаюсь, что они обладают амебоидными движениями и чрезвычайно жизнеспособны. Их псевдоподии совершенно так же, как псевдоподии корненожек, самым причудливым образом распространяются во все стороны и проникают в мельчайшие просветы тканей, образуя разнообразные ветвления. Довольно часто приходится видеть картины, которые могут быть объяснены только размножением гигантских клеток при туберкулезе (рис. 13, 14) наподобие деления гигантских клеток костного мозга в физиологическом состоянии (по Вернеру)*. При таком делении митоза не наблюдается; полину-

* Virchow's Archiv, т. CVI, 1887, стр. 354.

клеарные ядра делятся на две части и образуют дочерние ядра. Впрочём, размножение гигантских клеток при туберкулезе у суслика не всегда является делением на две части, так как иногда встречаются элементы, делящиеся одновременно на три или несколько отдельных частей. С другой стороны, я встречал картины, указывающие на слияние двух или нескольких готовых гигантских клеток в более крупный комплекс, заполняющий все поле зрения микроскопа. Что касается строения гигантских клеток, то у большинства из них различают два слоя протоплазмы: экто- и эндоплазму, причем первый обычно окрашивается сильнее, второй же очень слабо или вовсе не окрашивается.

На границе этих слоев располагаются ядра, нередко правильным кольцом; иногда они беспорядочно разбросаны или находятся одно на другом.

Гигантские клетки, как и производящие их эпителиоидные клетки, являются типичными фагоцитами, о чем свидетельствуют не только их амебоидные движения, но и содержащиеся в них мертвые инородные тела, безусловно поглощенные этими клетками. В очень многих эпителиоидных клетках, находившихся в стадии превращения в гигантские клетки, я находил одну или несколько туберкулезных бацилл (рис. 7—12); нередко я наблюдал периоды, когда гигантские клетки не содержали никаких бацилл, так что нельзя предполагать, что превращение эпителиоидной клетки обусловлено лишь содержанием в ней туберкулезной бациллы.

Борьба макрофагов с паразитами начинается с поглощения эпителиоидными клетками бацилл. Иногда удается установить гибель последних, о чем свидетельствует обнаружение ненормально утолщенных и бесцветных бацилл (рис. 8). В некоторых эпителиоидных клетках они еще воспринимают характерную окраску, в других же (рис. 12) они более или менее бесцветны, так что только форма и расположение бактерий позволяют распознать туберкулезных бацилл. Но в эпителиоидных клетках суслика такие явления редки, и бóльшая часть поглощенных

бацилл сохраняет свои типичные свойства. Гораздо энергичнее ведется борьба зрелыми гигантскими клетками, и в них чаще встречаются различные стадии дегенерации туберкулезных бацилл. Иногда в центре гигантской клетки можно найти кучки бацилл, ненормально окрасившихся, иногда морфологически измененных; встречается то и другое вместе. В таких случаях, наряду с совершенно нормальными туберкулезными бациллами (рис. 19), попадаются бледнорозовые (при двойной окраске фуксином и метиленовой синькой), или вовсе бесцветные, или же сохранившие нормальную форму, но окрашивающиеся в синий цвет. В других гигантских клетках можно найти деформированных бацилл с неокрасившейся протоплазмой, но окрашенных по периферии в красный или синий цвет (при той же двойной окраске). Нередко бациллы скопляются кучками внутри более крупных центральных вакуолей гигантской клетки и окрашены в красный, синий или фиолетовый цвет. В тех случаях, когда все содержащиеся в гигантской клетке бациллы окрашены в синий цвет, может показаться, что это не туберкулезные бациллы, а присоединившиеся микробы. Только при наличии всех переходных стадий можно быть уверенным в их принадлежности к подлинным туберкулезным бациллам, хотя непосредственное наблюдение указывает, что бактерии, находимые внутри переваривающих вакуолей, уничтожаются клетками, изменяются и теряют постепенно способность удерживать первоначальную (красную) окраску, принимая дополнительную (синий цвет). С этим, однако, можно не согласиться. Как мы видели выше, среди культур туберкулезных бацилл могут встречаться окрашивающиеся только в бледнорозовый и синий цвет. Можно предположить, что такие бациллы были впрыснуты в брюшную полость суслика и затем захвачены гигантскими клетками, так что в некоторые из них попали только красные, в другие — исключительно синие, а в третьи — и те и другие.

То же возражение можно выдвинуть и против приведенных взглядов Коха об изменении окраски или гибели туберкулезных бацилл в гигантских клетках, так как в культурах встре-

чается достаточное количество бледно окрашенных бацилл. Нам пришлось бы удовольствоваться этими предположениями, если бы явления дегенерации туберкулезных бацилл, поглощенных гигантскими клетками, не подтверждались более вескими доказательствами. Факты показывают, что гораздо чаще и закономернее наблюдаются другие явления и процессы, непосредственно связанные с указанной выше увеличенной формой бацилл. Многие из находимых в клетках бацилл кажутся окруженными светлой каймой (рис. 15, 16) и напоминают больше всего некоторых капсульных бактерий, например, так называемых бацилл пневмонии Фридлендера. Такие окруженные каймой туберкулезные бациллы редко сохраняют нормальную форму и окраску; обычно они кажутся бледнее и тоньше, иногда имеют утолщения на одном или обоих концах. Часто они совершенно обесцвечиваются, но отличаются резко очерченными в проходящем свете черными контурами (рис. 17), что указывает на различную преломляющую свет способность бацилл и их оболочек. Все описанные изменения со всеми подробностями легко наблюдаются при пользовании хорошими линзами (я большей частью пользовался $^1/_{18}$ Цейсса и его апохроматами, которые, однако, не давали более четких изображений). В срезах, обработанных по методу Кюне (гематоксилин, фуксин, аурамин), описанные стадии дегенерации туберкулезных бацилл более однообразны; последние представляются в виде увеличенных (удлиненных и утолщенных) палочек, красящихся уже не фуксином, а гематоксилином (рис. 21, *n*).

Но этим не исчерпываются изменения, претерпеваемые туберкулезными бациллами внутри гигантских клеток. В дальнейшем процесс дегенерации бацилл ведет к их исчезновению, причем в этом периоде еще резче выступают контуры их оболочек, принимающих желтоватый оттенок. Вследствие этого в гигантской клетке мы видим ряд колбасообразных, в высшей степени характерных образований (рис. 22), только общей конфигурацией напоминающих первоначальных туберкулезных бацилл; иногда только внутри клеток попадаются остатки в

форме тончайших, часто едва заметных теней. Такие инволюционные формы, заключенные в оболочки, недолго остаются обособленными в клетке; они собираются в компактную кучку, похожую на янтарь (окрашенную в золотистый цвет), о происхождении которой свидетельствуют лишь выступающие тут и там колбасообразные концы оболочек (рис. 23). В позднейших стадиях желтые тела становятся еще плотнее, превращаясь в массу, в которой не остается следа от составляющих ее частей или же видны отдельные оболочки и даже тени туберкулезных бацилл (рис. 25). Такие же пожелтевшие и плотные образования наблюдаются и в срезах с тройной окраской (рис. 24), причем можно убедиться, что желтый цвет приобретается не путем окрашивания, а свойственен бациллам или, вернее, их оболочкам в состоянии дегенерации.

Описанный ряд изменений, не раз наблюдавшихся мной во всей их полноте (из экономии места я не поместил изображений некоторых стадий), несомненно указывает на внутриклеточную гибель туберкулезных бацилл, причем эта гибель не аналогична таковой в культурах. Но не только в культурах, но и в тканях вне клеток никогда не наблюдается такого многообразия в изменениях, какое я постоянно отмечал в гигантских клетках. При исследовании тонких сухих препаратов в редких случаях можно найти свободные, т. е. не включенные в протоплазму, а лежащие среди раздавленных клеток желтые тела, похожие на янтарь; однако эти образования не так интересны, как другие, претерпевшие различные стадии инволюции внутри гигантских клеток и выпавшие из них при приготовлении препаратов. В этих случаях целесообразнее изучение срезов, где яснее выступают особенности изменений этих включений в гигантской клетке.

Более внимательное наблюдение показывает, что «желтая дегенерация» туберкулезных бацилл связана не с гибелью их, а происходит исключительно под влиянием фагоцитарной деятельности. Иногда в клетке вокруг погибших туберкулезных бацилл заметна почти бесцветная масса (рис. 21), по всей вероятности, содержащая те вещества, под действием которых гибнут

заключенные в клетке бациллы. Здесь речь идет не о «естественной» гибели бледно окрашенных бацилл в гигантских клетках, как предполагал Р. Кох. Об этом говорят некоторые обстоятельства, заслуживающие специального упоминания. Во-первых, можно встретить немало гигантских клеток, содержащих исключительно желтых видоизмененных бацилл без примеси нормальных; это не произошло бы в случае гибели более старых генераций и остающегося после них потомства. Во-вторых, внутри желтых телец не видно никаких следов спор, будь то в форме окрашенных зернышек или светлых промежутков, появляющихся в случае естественной смерти. Все факты указывают на то, что поглощенные гигантскими клетками бациллы гибнут под действием клеток и претерпевают ряд изменений. Я думаю, что последние происходят следующим образом. Поглощенные гигантскими клетками бациллы выделяют оболочку, которая должна защитить их; но выделяемые клеткой вещества проникают через нее, бацилла гибнет, а оболочка постепенно желтеет и затвердевает. Основанием для подобной гипотезы служит то, что оболочки, имеющие вначале слизистую консистенцию, окружают каждую бациллу отдельно; позднее, когда бациллы уже мертвы, все пожелтевшие оболочки сливаются и образуют общую компактную массу. При ближайшем рассмотрении оказывается, что эта похожая на янтарь желтая масса[50] состоит из очень устойчивого вещества, совсем не поддающегося действию сильных кислот и мало изменяющегося от действия растворов едкого кали. Из всех наблюдавшихся мною внутриклеточных изменений поглощенных фагоцитами паразитов я могу привести некоторую аналогию между «желтой дегенерацией» туберкулезных бацилл и изменением спор дрожжевого грибка *Monospora bicuspidata* в кровяных тельцах *Daphnia magna**. Здесь споры также подвергаются нападению фагоцитов и превращаются в буро-желтые очень устойчивые массы, сохраняющиеся внутри лейкоцитов. Большое сходство выражается

---

* Virchow's Archiv, т. XCVI, 1884, стр. 182.

в том, что в обоих случаях мы видим жертвы фагоцитов, имеющие очень твердую оболочку.

Если таким образом твердо установлено, что поглощенные туберкулезные бациллы под действием фагоцитов претерпевают ряд характерных изменений, то нельзя согласиться с тем, что подобное изменение можно сравнить с таковым при внутриклеточном переваривании. Такого переваривания, т. е. превращения в растворимое состояние, здесь фактически не происходит, так что эти процессы можно было бы скорее сравнить с образованием каловых масс в кишечнике.

До сих пор я рассматривал только случаи, когда победителями остаются клетки. О частоте такого исхода борьбы можно судить по тому, что иногда в целых препаратах обнаруживаются только разрушенные туберкулезные бациллы и единичные нормальные. Такие препараты я часто получал из селезенки суслика. С другой стороны, можно наблюдать явления, указывающие на победу туберкулезных бацилл. Даже после длительной инфекции я находил в гигантских клетках мезентериальных желез огромное количество бацилл, бóльшая часть которых во всех отношениях выглядела нормально (рис. 21). Такие гигантские клетки были большей частью снабжены многими очень длинными и тонкими псевдоподиями, которыми они захватывали бацилл. Размножаются ли последние внутри самой гигантской клетки, я по весьма понятным причинам установить не мог. Но обращало на себя внимание то, что набитые туберкулезными бациллами гигантские клетки совсем не казались поврежденными; они окрашивались вполне нормально, подвергались процессам деления, и псевдоподии их развивали энергичную деятельность. В таких случаях фагоцитарной активности нехватало для уничтожения всех бацилл. Нередко я наблюдал гигантские клетки, содержавшие в своей центральной части почти исключительно мертвых бацилл, в то время как на периферии они были наполнены массой паразитов вполне нормального вида (рис. 21). Повидимому, клетка могла одолеть только известное количество бацилл; когда же они накоплялись в больших количествах,

фагоцитарная деятельность прекращалась. Погибшие под влиянием бацилл гигантские клетки встречались чрезвычайно редко. Творожистых детритных масс я совсем не находил даже у сусликов, погибших после длительного периода инкубации.

Чем больше времени проходило между заражением и исследованием умершего или убитого животного, тем сильнее были выражены явления дегенерации туберкулезных бацилл. Исходя из категорического и неоднократного утверждения Баумгартена (см. выше), что в туберкулезных элементах, а значит и в гигантских клетках, не наблюдается явлений дегенерации находящихся в них бацилл, легко предположить, что при большой восприимчивости кролика к туберкулезу его гигантские клетки не в состоянии победить туберкулезных бацилл. К этому же предположению прибег и я для опровержения высказанных Баумгартеном возражений против фагоцитарной теории. Однако более близкое знакомство с вопросом показало, что я немного ошибся. Если при заражении непосредственно в кровяное русло кролики быстро погибают, не оказывая почти никакого сопротивления туберкулезным бациллам, то при другом способе инфицирования, например, в переднюю камеру глаза, которым пользовался и Баумгартен, дело обстоит совсем иначе. Уже в классической работе Р. Коха мы находим данные, указывающие на сопротивление организма кролика туберкулезной инфекции; так, например, он отметил разный срок инкубации у отдельных особей и главным образом активную борьбу со стороны лимфатических желез. Обсуждая результаты опытов при заражении кроликов в переднюю камеру глаза, он говорит следующее*: «Если в переднюю камеру глаза с самого начала ввести большое количество бацилл, то они частично минуют намеченный выше путь; прежде всего они, видимо, не попадают в лимфатические железы, которые при других условиях сопротивляются проникновению бацилл и некоторое время задерживают их». У моих

* Mitt. a. d. k. Gesundheitsamte, т. II, 1884, стр. 70.

кроликов я часто поражался длительностью инкубации, продолжавшейся несколько месяцев и указывавшей на большую сопротивляемость инфекции. Для выяснения характера последней я исследовал материал, любезно предоставленный мне д-ром Мускатблитом, и установил, что происходит нечто аналогичное тому, что я наблюдал у суслика. Прежде всего я исследовал туберкулезные шейные железы кролика, погибшего через несколько недель после впрыскивания культуры туберкулезных бацилл в переднюю камеру глаза. На срезе обнаружено много гигантских клеток; поглощенные туберкулезные бациллы находились в таком же, как у суслика, состоянии желтой дегенерации. Хотя в количественном отношении явление это у кролика было выражено гораздо слабее, все же мне удавалось ясно наблюдать важнейшие стадии этого разрушения бацилл внутри гигантских клеток. Рис. 28 и 29 *n* показывают желтых дегенеративно утолщенных бацилл с оболочкой и тени бацилл, которые я так часто наблюдал у суслика. В некоторых гигантских клетках наряду с выродившимися бациллами находились и совсем нормальные (рис. 28); в других же я находил только измененных паразитов (рис. 29). Неоднократно я обнаруживал похожие на янтарь конгломераты, в которых уже нельзя было распознать бацилл. Все эти наблюдения позволяют реакцию лимфатических желез приписать деятельности содержащихся в них фагоцитов. Я не буду детально останавливаться на вопросе о том, каким образом такие характерные явления дегенерации туберкулезных бацилл в кроличьем организме могли ускользнуть от Баумгартена, но советую всем исследователям, желающим убедиться в этом, заняться изучением туберкулезных лимфатических желез кроликов, зараженных культурами бацилл в переднюю камеру глаза, если им недоступны исследования на сусликах. Я должен заметить, что наблюдал у кроликов такие же признаки разрушения и в других органах, например, в печени.

Если, как мы видим, гигантские клетки кроликов в роли фагоцитов ведут себя по отношению к туберкулезным бациллам

так же, как у сусликов, то в образовании этих клеток замечается большая разница. Я никогда не встречал у кролика такого характерного почкования, как при образовании гигантских клеток у суслика. Здесь они образуются путем слияния двух или нескольких эпителиоидных клеток, причем в их ядрах не заметны какие-либо существенные изменения. Амебоидные макрофаги, скопляясь в крупные или мелкие кусочки (рис. 26), так плотно ложатся один около другого, что почти нельзя различить их контуры (рис. 27, обе нижние клетки), и соединяются, наконец, в одно многоядерное целое. К образовавшейся таким образом гигантской клетке позднее присоединяется несколько отдельных клеток (рис. 29), еще больше увеличивая ее размеры.

Едва ли нужно подчеркивать, что явления распада гигантских клеток, как и других элементов бугорка, у кролика проявляются гораздо сильнее, чем у суслика, и что у них выражено творожистое перерождение, причем в массах детрита можно найти много вполне нормальных бацилл.

Основным выводом моих исследований является то, что фагоцитарные элементы вообще, и, в частности, гигантские клетки, действующие как истинные фагоциты (макрофаги), играют важную роль в качестве защитных приспособлений организма против туберкулезных бацилл[51]. С одной стороны, нельзя отрицать, что фагоциты активно пожирают живых и вирулентных туберкулезных бацилл *; с другой стороны, можно с уверенностью

* Хочу воспользоваться случаем и еще раз выразить уверенность в том, что живые спириллы возвратного тифа поедаются лейкоцитами селезенки. Что касается высказанных недавно проф. Вейгертом возражений (Fortschr. d. Medizin, 1888, N 3), то я должен указать, что спириллы при апирексии ведут себя совершенно иначе, чем мертвые или инородные тела (и бактерии), и не задерживаются ни в печени, ни в костном мозгу, а только в селезенке, где они поглощаются не клетками пульпы, а исключительно полинуклеарными лейкоцитами. Если мой уважаемый критик и утверждает, что «мы не знаем еще ничего точного о взаимоотношениях микрофагов и макрофагов друг к другу и к инородным телам», то я могу возразить, что прекрасно известно, как инородные тела поедаются главным образом клетками пульпы, т. е. настоящими макрофагами.

утверждать, что гигантские клетки в состоянии убивать этих паразитов и превращать в желтоватые, похожие на янтарь массы[52].

Разумеется, это не всегда бывает так, и туберкулезные бациллы могут ускользнуть от губительного действия гигантских клеток. Необходимо также подчеркнуть, что «желтая дегенерация» туберкулезных бацилл представляет собой не единственный путь к уничтожению этих паразитов в клетках; зато он особенно интересен, так как нагляднее всего указывает и иллюстрирует фагоцитарную роль гигантских клеток.

Приведенные наблюдения и выводы противоречат взглядам многих исследователей, усматривающих в гигантских клетках при туберкулезе только явления дегенерации. Так, например, Вейгерт *, полагает, что *«гигантские клетки Лангганса представляют собой творожистое перерождение клеток, находящихся в стадии пролиферации»*. Он утверждает, что бледно окрашенная или бесцветная центральная часть гигантской клетки погибла вследствие вторжения бацилл, причем «клетка хоть и склонна к размножению путем деления ядра, но не *в состоянии завершить процесс деления протоплазмы* с образованием соответствующего количества новых элементов». Баумгартен ** присоединяется к этому мнению, утверждая, что гигантские клетки следует рассматривать *«как формы, образующиеся при замедленном нормальном процессе деления клетки»*. Но в наблюденных мною случаях мы убедились, что гигантские клетки образуются либо за счет увеличения протоплазмы и одновременно деления ядра или его распада на части, либо же за счет слияния нескольких клеток, но не в результате замедленного деления. Повидимому, в процессе борьбы с туберкулезными бациллами образование больших масс протоплазмы с многочисленными ядрами имеет большое значение, что неудивительно, так как и во многих случаях внутриклеточного переваривания (например, у губок, сифонофор, турбеллярий) образуются мощ-

* Deutsche med. Wochenschr., 1885, стр. 599—603

** Lehrbuch d. path. Mykologie, стр. 671

ные скопления клеток, так называемые плазмодии. Вполне понятно, что такие клеточные комплексы могут повысить переваривающую функцию и, очевидно, природа может итти разными путями к достижению той же цели (как, например, размножение достигается делением, почкованием и т. д.).

В ответ на утверждение, что гигантские клетки образуются вследствие неспособности протоплазмы к делению, достаточно привести в пример гигантские клетки при туберкулезе, которые могут делиться даже в тех случаях, когда в них содержится множество бацилл и когда центральная часть клетки окрашивается очень слабо или вовсе не окрашивается. При этом можно наблюдать, как эта часть стягивается периферическим слоем протоплазмы, и тогда между двумя дочерними клетками образуется связь в форме мостика. Если неоспоримо, что при гибели гигантской клетки ее центральная слабо окрашивающаяся часть подвергается некрозу, то нет никаких оснований считать, что в способной к движению и делению гигантской клетке, даже содержащей бацилл, бледная эндоплазма уже отмерла. Ведь мы видим и другие клетки, например, полинуклеарные лейкоциты, все клеточное содержимое которых вовсе не окрашено, и которые тем не менее полностью сохраняют способность ко всем жизненным функциям. Гораздо вероятнее кажется мне предположение, что бледно окрашивающаяся центральная масса гигантской клетки содержит вещества, губительно действующие на бацилл, о чем уже упоминалось при описании рис. 21.

Таким образом, предположение, что гигантские клетки являются главным оружием организма в его борьбе с туберкулезными бациллами, подтверждается всеми практическими данными. С этой точки зрения легко объяснить и наблюдение Баумгартена, что при очень активном размножении туберкулезных бацилл не происходит образования гигантских клеток. Если punctum saliens реактивных процессов при туберкулезе — образование гигантских клеток — согласуется с принципами фагоцитарного учения, то, может быть, возможно сочетать с ними и гистологические изменения при образовании туберкул.

Насколько я мог заключить из произведенных мною опытов, при туберкулезе происходит более или менее обильное скопление амебоидных фагоцитов, которые, поедая бацилл, превращаются либо в гнойные клетки, либо в зернистые эпителиоидные клетки, причем последние способны производить гигантские клетки.

При введении чистой культуры туберкулезных бацилл под кожу, в переднюю камеру глаза или непосредственно в кровь палочки немедленно поедаются многочисленными микрофагами (так называемыми полинуклеарными лейкоцитами, по терминологии Эрлиха). Рано или поздно к ним присоединяются и макрофаги, более крупные клетки с окрашивающейся протоплазмой и большим бледным ядром, так называемые мононуклеарные лейкоциты, составляющие вторую и третью группу Эрлиха *. Очень легко доказать, что такие макрофаги в большом количестве встречаются в крови и особенно при туберкулезе, как это было замечено Эрлихом**. Макрофаги, примешанные к гною или содержащиеся внутри сосудов, поглощают бацилл в таком огромном количестве, что некоторые буквально нафаршированы ими. В гное клетки не претерпевают сколько-нибудь заметных изменений, в крови же (главным образом в сосудах легких) макрофаги разрастаются в эпителиоидные клетки, а также образуют гигантские клетки. При этом туберкулезные элементы скопляются в кучки большего или меньшего размера и представляют собой основу организующихся туберкул. К ним присоединяются еще многочисленные лимфоциты, т. е. более мелкие одноядерные лейкоциты, постепенно превращающиеся в макрофаги. При туберкулезе печени в образовании туберкул участвуют не только макрофаги крови, но и клетки, описанные как элементы эндотелия капилляров печени. Как известно, эндотелиальный покров последних состоит из клеток, способных лег-

---

* Ueber die Bedeutung der neutrophilen Körnung. Charité-Annalen, год XII, 1887.

** Zeitschr. f. klin. Med., т. I, 1880, стр. 559

ко поглощать инородные тела и производить амебоидные движения. Гистологически и физиологически эти макрофаги совершенно схожи с макрофагами крови и играют ту же роль при образовании туберкул в печени. Было бы естественно предположить, что клетки печени (как известно, энтодермального происхождения) под влиянием сильного раздражения, производимого туберкулезными бациллами, вновь проявляют фагоцитарную деятельность, но подтверждения этому я не нашел.

У кролика, у суслика и у воробья туберкулез печени интенсивно выражен, но мне никогда не удавалось обнаружить в клетке печени туберкулезной бациллы, несмотря на то, что макрофаги кровеносной системы (т. е. амебоидные эндотелиальные клетки и мононуклеары лейкоцитов крови) содержали огромное количество этих бактерий. В этом вопросе, как и в большинстве других, мои наблюдения расходятся с теорией Баумгартена *, разработанной за последние годы им и многими учеными, даже Циглером **, придерживавшимся раньше совсем другого мнения. Согласно этой теории, лейкоциты играют только второстепенную роль при возникновении туберкул, а различным «неподвижным» клеткам ткани приписывается огромное значение. Например, при туберкулезе печени ее клетки, подобно эндотелию капилляров, якобы производят митотическим делением эпителиоидные клетки, в то время как при метастатическом легочном туберкулезе та же роль, кроме капилляров эндотелия приписывается и альвеолярному эпителию. Справедливо, что в органах, пораженных туберкулезом, приходится наблюдать митотическое деление, отмеченное еще раньше Арнольдом ***, но это не имеет никакого отношения к образованию эпителиоидных клеток, как предполагают Баумгартен и его последователи. Клетки печени, размножающиеся в туберкулезной печени

---

* Ueber Tuberke u. Tuberkulose, 1885; Lehrbuch d. path Mykologie, т. II, 1887.

** Handbuch d. path. Anatomie, 5 изд., т. I, 1887, стр. 395

*** Virchow's Archiv, т LXXXVII, 1882, стр. 132.

путем митотического деления, образуют только новые печеночные, а не эпителиоидные клетки; последние, как я говорил, поставляются макрофагами крови и капилляров. Отторжение эндотелиальных клеток капилляров печени наблюдал и Баумгартен (Tuberkel, 96), только он связывает это явление с митотическим делением; я же считаю, что амебоидные движения этих элементов, их отслаивание и т. п. происходят при покоящемся ядре. Иногда митозы наблюдаются и у сформировавшихся эпителиоидных клеток, но это происходит настолько редко, что не может иметь существенного значения при образовании туберкул*. При туберкулезных метастазах в легком роль мононуклеарных лейкоцитов в продукции эпителиоидных клеток как нельзя более очевидна. Образование легочных туберкул у кроликов (после инъекции культуры в ушную вену) начинается через несколько дней, причем можно видеть большие скопления готовых эпителиоидных клеток и лимфоцитов, несмотря на то, что митоз наблюдается очень редко. Иногда бациллы попадают в альвеолы, где их можно встретить внутри так называемых «пылевых клеток», представляющих собой, по всей вероятности, иммигрировавшие мононуклеарные лейкоциты. Эндотелиальные клетки капилляров, становясь подвижными, играют только косвенную роль при образовании туберкул, увеличивая количество мононуклеарных лейкоцитов. В одной из прежних работ я уже высказывал мнение о несовершенстве метода Баумгартена, так как он мог получить лучшие результаты после прививки чистых культур. Другим источником ошибок Баумгартена я считаю недостаточное знакомство его с лейкоцитами крови.

Как видно из описания Баумгартена и особенно из приведенных рисунков, он совершенно игнорирует содержащиеся в крови крупные, богатые протоплазмой лейкоциты с круглым, овальным и подковообразным ядром, очень сочным и потому слабее окрашивающимся, чем ядро обычных полинуклеарных

* Я, конечно, не говорю о процессах происходящих при образовании гигантских клеток у суслика.

лейкоцитов или лимфоцитов. Если бы он обратил внимание на мононуклеарные макрофаги крови, то его поразило бы их огромное сходство с эпителиоидными туберкулезными клетками. По моим наблюдениям, не существует и предполагаемой Баумгартеном разницы между лейкоцитами с интенсивно окрашивающимися ядрами и эпителиоидными клетками с бледными ядрами, так как можно встретить всевозможные переходные формы.

Таким образом, мои наблюдения говорят в пользу более старых взглядов Циглера, Арнольда и Р. Коха, приписывавших лейкоцитам первостепенную роль при образовании туберкул. Полная согласованность вышеизложенного с принципами фагоцитарной теории настолько очевидна, что не требует дальнейших разъяснений. Некоторые исследователи, как Б. Клебс * и Рюле **, еще до специального исследования взаимоотношений туберкулезных бацилл и туберкулезных клеток присоединились к мнению, что между ними происходит борьба, причем в большинстве случаев побежденными оказываются клетки; однако погибнуть могут и бациллы. Этот взгляд некоторыми авторами приписывается Коху, но это неправильно, так как он объясняет более слабое окрашивание или гибель бацилл естественной сменой генераций, а не воздействием клеток. Другие исследователи, как Кристмас-Диркинг-Гольмфельд *** и Баумгартен, усматривают принципиальные разногласия с фагоцитарной

* Allgemeine Pathologie, 1887, стр. 234. Если проф. Клебс в своем сочинении (стр. 420) приписывает открытие антипаразитарной роли фагоцитов проф. Гравицу, то достаточно для опровержения этого привести следующие слова из основного труда Гравица «Die Theorie der Schutzimpfung». Virchow's Archiv, т. LXXXIV, 1881, стр. 104: «Последние (т. е. споры грибков) никогда не содержались внутри бесцветных кровяных телец», причем «кровяные клетки не только не уничтожали способности спор к прорастанию, но, захватывая последние в свою протоплазму, умерщвлялись ими» и т. д. Здесь Гравиц соглашается с учением Нэгели о конкуренции между клетками тканей и паразитами при использовании жидких продуктов питания.

** Ziemssen's Handbuch. т. V, 1887. стр. 34.

*** Fortschr. d. Medizin. т. V, 1887, стр. 403

теорией в явлениях, наблюдаемых при туберкулезе. Я не считаю нужным анализировать их возражения, так как всего вышесказанного вполне достаточно для ответа. Что касается возражений, сделанных в последнее время против названной теории, то я позволю себе отложить защиту своих взглядов до подробного описания биологии фагоцитов*.

Я хотел бы только подчеркнуть, что из ученых, повторявших мои опыты или проводивших собственные исследования применительно к вопросам о фагоцитозе, только Баумгартен и Кристмас-Диркинг-Гольмфельд высказались против фагоцитарной теории; с этой теорией согласились (в общем и целом, за исключением второстепенных вопросов) Бальбиани, Гольджи, Гуарниери, Гесс, Лаэр, Любарш, Маршиафави и Целли, Павловский, Подрес, Рибберт, Шютц, Судакевич и другие[53].

---

* Суждение проф. Циглера (Handbuch d. path. Anatomie, 5 изд., т. I, стр. 341) отличается особой резкостью, так как возникновение фагоцитарной теории он объясняет только моим незнанием, отмечая при этом, что мои исследования, «поскольку они относятся к патологии, не дали ничего нового», но я не в состоянии полемизировать с ним, так как не нахожу в его замечаниях никаких возражений по существу. Говоря, что «оборонительное действие (клетки) по отношению к дробянкам состоит не в ее способности или неспособности поглощать их», он повторяет высказанное мною уже в 1884 г. мнение; когда же он добавляет, что важнее всего выяснить, «допускают ли состав питательной жидкости в клетках или межклеточных пространствах, а также химические процессы, происходящие под влиянием деятельности клеток, размножение дробянок», то отчасти он приводит мои данные о внутриклеточных процессах и, кроме того, высказывает мнения, не обосновывая их. Приведенные на стр. 386 данные Циглера о внеклеточном расположении сибиреязвенных палочек не противоречат ни теории, ни сообщенным мною впервые в 1884 г. (этот архив, т. XCVII) наблюдениям об отношении бактерий к фагоцитам. И теперь, после того как проф. Циглер заявил, что я не открыл ничего нового, я не понимаю, кто же тогда это сделал? Мой критик не нашел нужным дать на это определенный ответ, а также, к сожалению, не указал, кто же до меня исследовал патологические процессы, развивающиеся у беспозвоночных животных вследствие травмы или инфекции. Или, может быть, проф. Циглер считает, что «это не имеет никакого отношения к патологии»?

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Все рисунки были сделаны с помощью призмы Нашэ. Микроскоп Цейсса, штатив V, тубус выдвинут; рисовано на уровне столика микроскопа. Все препараты, с которых были сделаны зарисовки, имели двойную окраску. Для облегчения печатания краски были переданы только в тех случаях, где это было необходимо для понимания рисунков.

Рис. 1. Туберкулезные бациллы из мокроты туберкулезного больного. Увеличение: окуляр Цейсса 5, объектив 1/18. Окраска: анилин фуксин, соляная кислота, метиленовая синька.

Рис. 2. Туберкулезные бациллы из жидкости селезенки воробья. Увеличение и окраска те же.

Рис. 3. Туберкулезные бациллы, выращенные на агаре (по Ру и Хюкару).

Рис. 4. Туберкулезные бациллы из легочной туберкулы кролика, убитого через 6 месяцев после заражения в переднюю камеру глаза. Увеличение и окраска те же.

Рис. 5. Бациллы из культуры на глицериновом агаре, выращенной в течение 23 дней при 43,6°, через 8 дней после многократного кипячения. Увеличение: окуляр Цейсса 5, объектив 1/18. Окраска: карболфуксин (серная кислота), метиленовая синька.

Рис. 6. Туберкулезные бациллы из старой культуры на глицериновом агаре. Увеличение и окраска те же.

Рис. 7. Эпителиоидные клетки из туберкулезного очага в печени суслика, погибшего на 21-й день после прививки в брюшную полость от смешанной инфекции. Увеличение: окуляр 4, объектив 1/18. Срез был окрашен по Кюне (кампешевый экстракт, фуксин, аурамин).

Рис. 8. Эпителиоидная клетка из другого среза печени того же суслика. Увеличение и окраска те же.

Рис. 9. Четыре клетки из 3-го среза от того же суслика. Увеличение и окраска те же.

Рис. 10. Две другие туберкулезные клетки из того же среза. Увеличение и окраска те же.

Рис. 11. Две эпителиоидные и одна молодая гигантская клетка из того же среза. Увеличение и окраска те же.

Рис. 12. Три эпителиоидные и одна гигантская клетка; другой срез от того же суслика. Увеличение и окраска те же.

Рис. 13. Гигантская клетка из печени того же суслика в стадии деления. Увеличение и окраска те же.

Рис. 14. Другая, находящаяся в стадии деления клетка из того же среза. Увеличение и окраска те же.

Рис. 15. Гигантская клетка суслика, убитого через 3 месяца после интраперитонеального заражения 0,5 см^3 вирулентной, выращенной при 36° глицериноагаровой культурой. Сухой препарат селезенки. Увеличение: окуляр 4, объектив 1/18. Окраска: анилинфуксин, метиленовая синька.

Рис. 16. Центральная часть другой гигантской клетки из того же препарата.

Рис. 17. Половина гигантской клетки суслика, убитого через 36 дней после заражения в брюшину вирулентной глицериновой культурой. Сухой препарат селезенки. Увеличение: окуляр 2, объектив 1/18. Окраска: анилинфуксин, метиленовая синька.

Рис. 18. Гигантская клетка суслика, погибшего через 21 день после заражения от смешанной инфекции. Сухой препарат селезенки. Окраска: анилинфуксин, метиленовая синька.

Рис. 19. Центральная часть другой гигантской клетки из того же препарата. Увеличение и окраска те же.

Рис. 20. Различные формы туберкулезных бактерий. Увеличение: окуляр 5, объектив 1/18. Все рисунки сделаны с культуры на глицериновом агаре, росшей 90 дней при 43,6—44°.

a — бледно окрашенные палочки; *b* — интенсивно окрашенные бациллы; *c* — увеличенные бациллы; *d* — утолщенные с обоих концов бациллы; *e* — удлиненная форма; *f* — более короткие звенья; *g* — неправильно очерченная форма; *h* — начало почкования; *i* — половина бактерии с почкой; *j* — спороносные бациллы; *k* — крупная форма со вздувшимися концами; *l*, *m*, *n*, *o*, *p*, *q* — разветвленные формы; *r*, *s* — отделяющиеся почки; *t* — почка на бактерии; *l* — разветвленная форма из гноя морской свинки, зараженной ослабленной культурой (32 дня при 43,6°). Окраска: карболфуксин (серная кислота), метиленовая синька.

Рис. 21. Центральная часть гигантской клетки из среза железы суслика, убитого через 3 месяца после заражения. *n* — убитые бациллы. Увеличение: окуляр 4, объектив 1/18. Окраска по Кюне.

Рис. 22 и 23. Части двух гигантских клеток селезенки того же суслика. Сухой препарат. Увеличение: окуляр 4, объектив 1/18. Окраска: анилинфуксин (соляная кислота со спиртом).

Рис. 24. Гигантская клетка из среза селезенки того же суслика. *p* — включенные лейкоциты. Увеличение: окуляр 2, объектив 1/18. Окраска по Кюне.

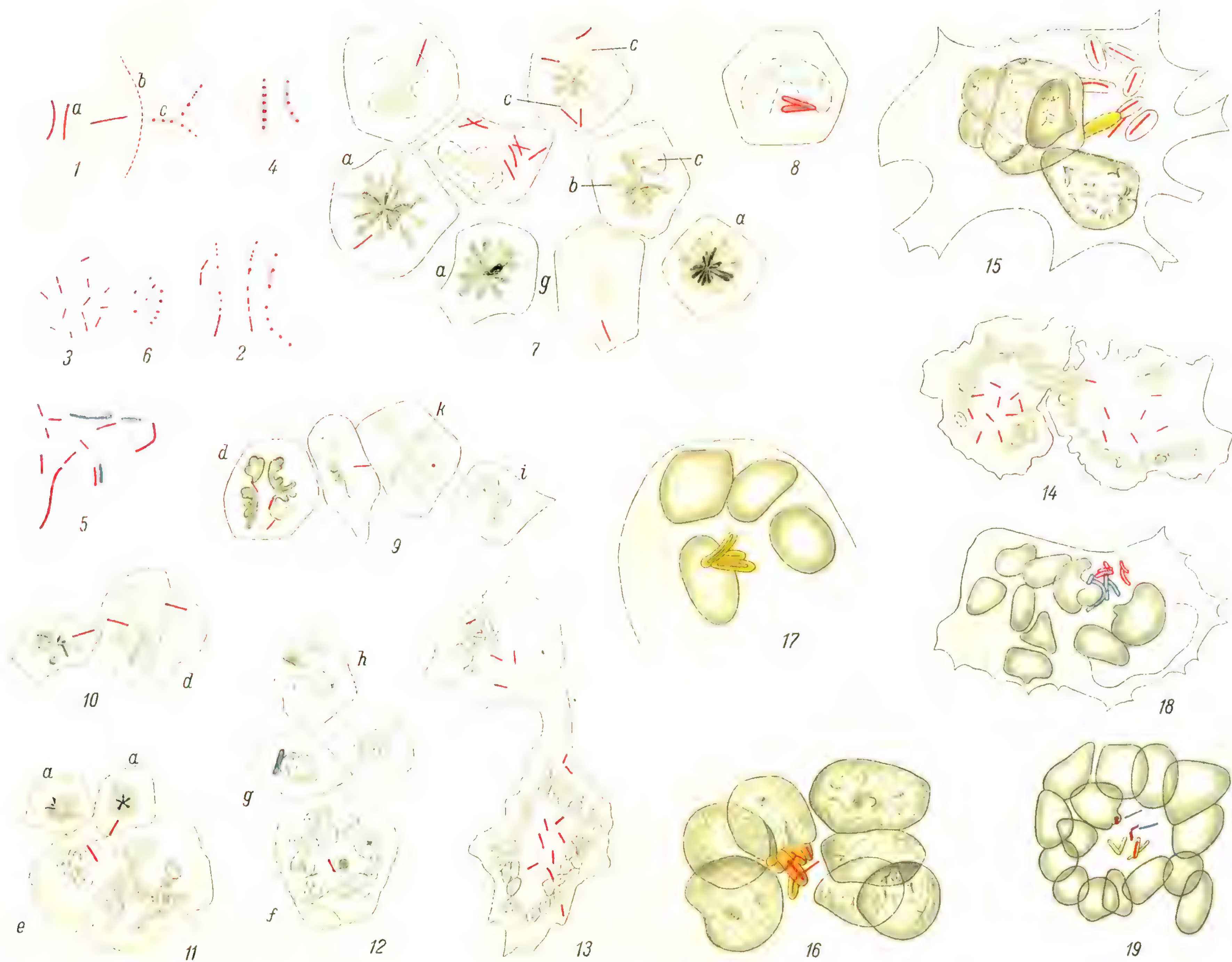
Рис. 25. Группа убитых бацилл (сухой препарат) из селезенки того же суслика. Увеличение: окуляр 5, объектив 1/18. Гигантская клетка не показана.

Рис. 26. Из среза печени кролика, убитого через 6 дней после инъекции в ушную вену. Начало развития туберкул. Увеличение: окуляр 3, объектив 1/18. Окраска по Кюне.

Рис. 27. Интраваскулярные макрофаги из печени того же кролика. Увеличение и окраска те же.

Рис. 28. Гигантская клетка и эпителиоидные клетки из среза шейной железы туберкулезного кролика. Увеличение: окуляр 2, объектив 1/18. Окраска по Кюне.

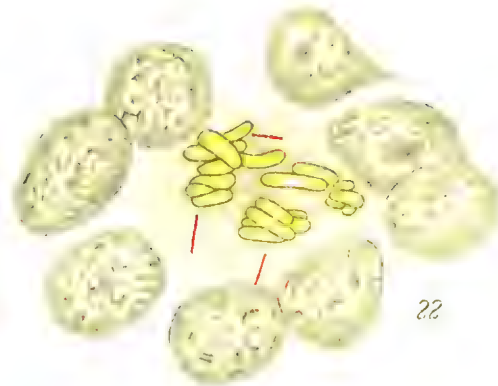
Рис. 29. Другая гигантская клетка из того же препарата.

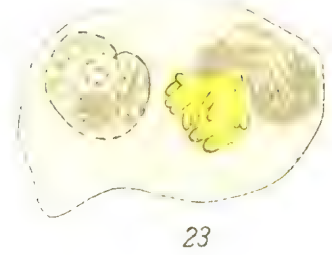


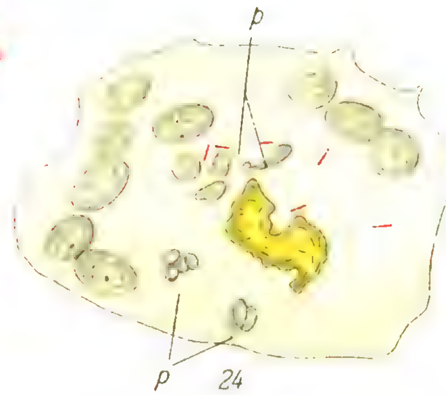
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19



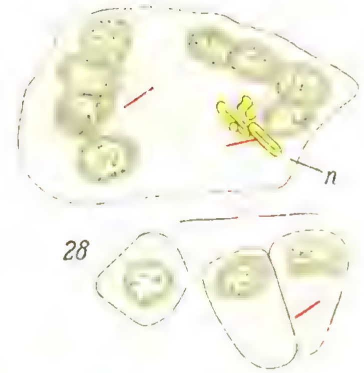
20


22


23

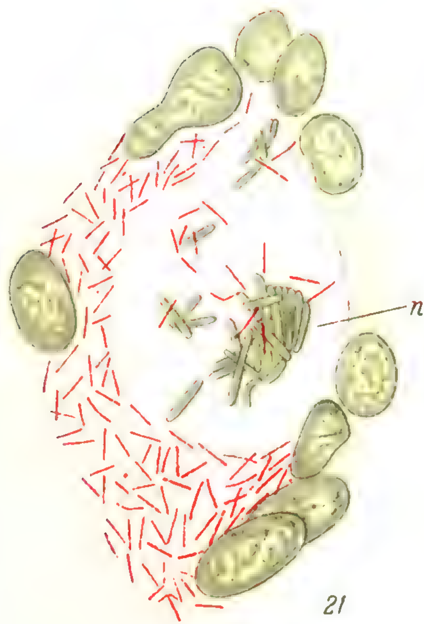


24



28


25

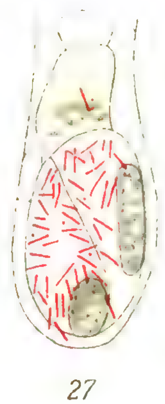


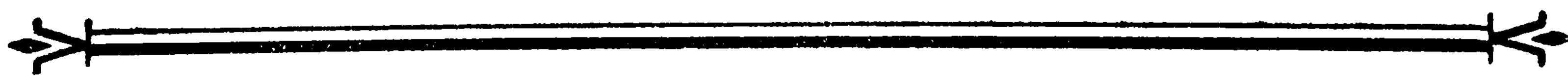
21


26



29


27



О БАКТЕРИЯХ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ В ОРГАНИЗМЕ

К УЧЕНИЮ О ФАГОЦИТАХ

За последние[54] десятилетия в учении о паразитарном происхождении инфекционных болезней подчеркивалось второстепенное значение микроорганизмов и главная роль приписывалась особым ядовитым веществам. В настоящее время многие исследователи не признают бактерицидного влияния живых клеток и пытаются объяснить гибель бактерий в живом организме действием неизвестных ферментов, растворенных в соках организма. Вопрос о значении бактерий легко разрешить, так как многие патогенные виды культивируются без затруднения на различных питательных средах и не утрачивают своих болезнетворных свойств. Совсем иначе обстояло бы дело, если бы инфекционные заболевания вызывались не бактериями, а другими организмами (например, кокцидиями), которые могут развиваться лишь внутри организма. Подобное затруднение имеет место при изучении вопроса о влиянии живых клеток на бактерий; поэтому совершенно понятно, что большинство возражений против учения о фагоцитах касается этого пункта.

После того как удалось проследить развитие инфекции и проявляющуюся при этом деятельность некоторых клеток у прозрачных дафний, а затем суммировать целый ряд наблюдений, указывавших на бактерицидное свойство живых клеток у высших животных, я начал искать метод, позволяющий отделить в эксперименте влияние клеток от влияния жидкостей организма. Я использовал для этой цели переднюю камеру глаза. Влага камеры, как известно, содержит чрезвычайно мало лейкоцитов. Если считать, что размножению бактерий сибирской

язвы в организме иммунных животных препятствует влияние жидкостей, а не клеток, то посев спор сибирской язвы в переднюю камеру глаза не должен дать роста. Исходя из этого, я ввел споры сибирской язвы в переднюю камеру глаза лягушек, иммунных овец и иммунного кролика. Во всех случаях развилось много палочек сибирской язвы, что повлекло за собой образование гноя в передней камере глаза, причем бактерии сибирской язвы были побеждены появившимися лейкоцитами. Не удовлетворившись этими результатами, я применил другой метод для окончательного устранения фагоцитов. По предложению Крутицкого (Петербург), я взял тонкие трубочки, сделанные из сердцевины обыкновенного камыша, и наполнил их содержащими споры шелковинками. Завязанные с обоих концов, трубочки были проницаемы только для жидкостей, так что влияние клеточных элементов было устранено. После введения таких мешочков под кожу спины зеленых лягушек я мог констатировать во всех случаях прекрасный рост палочек сибирской язвы, а одновременно введенные без мешочков на шелковинках споры не дали роста. Я поместил сообщение об этих опытах в известном журнале «Annales de l'Institut Pasteur»*, но противники учения о фагоцитах умолчали о них или ограничились поверхностным упоминанием. Убежденный противник теории фагоцитов, проф. Баумгартен выступая с докладом о работах в области бактериологии, игнорировал ** эту статью, а его ученик Петрушки***, опубликовавший недавно диссертацию, направленную против значения фагоцитов в борьбе с бациллами сибирской язвы, не знал об этой работе. Флюгге и его ученикам Биттеру и Нутталю, с которыми он критиковал****

* Ann. de l'Inst. Pasteur, 1887, N 7, стр. 321.

** Jahresbericht über die Fortschritte in der Lehre von den pathogenen Mikroogranismen, год III.

*** Untersuchungen über die Immunität des Frosches gegen Milzbrand. Inaug. Diss , Jena, 1888.

**** Flügge, Bitter u. Nuttal. Studien über die Abschwächung virulenter Bakterien u. die erworbene Immunität. Zeitschr. f. Hygiene, т. IV, 1888 стр. 208

учение о фагоцитах, было известно содержание вышеназванной статьи и, несмотря на это, они не учли описанных опытов, которые Гюппе * назвал «experimentum crucis». Биттер ** думает, что в моих опытах с передней камерой глаза и с трубочками камыша гибели микробов в соках организма препятствовало то, что они были введены со спорами, которые, повидимому, не поддаются влиянию организма. Но возбудители сибирской язвы находятся в передней камере и в мешочках не только в виде спор, а главным образом в виде проросших палочек сибирской язвы, которые продолжают жить еще недели. Следовательно, споры сибирской язвы при отсутствии фагоцитов могут прорастать при непосредственном влиянии соков организма иммунных животных, а при доступе фагоцитов это явление отсутствует: заключенные в клетках непроросшие споры могут при этом, конечно, сохранить свою жизнеспособность. Это служит доказательством того, что влага передней камеры глаза и жидкое содержимое камышевого мешочка не оказывают разрушительного действия на бактеридий. Если Биттер указывает, что «бациллы, проросшие из спор во влаге передней камеры глаза, через некоторое время погибают», то я не знаю, откуда мой противник взял эти данные, так как из моих статей нельзя сделать этого вывода. Как в моих опытах 1887 г., так и в опытах текущего года я находил в передней камере глаза иммунных лягушек еще на седьмой и восьмой день живые палочки сибирской язвы. Утверждение Биттера, что в этих опытах «бациллы разрушаются благодаря вредным для бактерий свойствам соков организма», не имеет никакого основания, и все мои наблюдения решительно говорят против такого предположения. Возражая против моих опытов с трубочками из камыша, Биттер

* Fortschr. d. Medizin, 1888, № 5. Хотя Гюппе ясно говорит, что «experimentum crucis» на лягушке мало известны в Германии, Петрушки не принял во внимание мою французскую статью и выводы Гюппе отнес к моей более старой статье (Virchow's Archiv, т. XCVII, 1884).

** Kritische Bemerkungen zu Metschinikoff's Phagocytenlehre. Zeitschr. f. Hygiene, т. IV, 1888, стр. 351.

говорит, что «жизнеспособность бацилл, находящихся в камышевой трубочке, может быть доказана лишь путем прививок животному, так как не исключена возможность, что внутри трубочки значительная часть бацилл погибла». И на этот раз я не вижу оснований для такого вывода Биттера и могу возразить, что бактеридии должны быть живыми, чтобы вырасти в длинные нити, и когда в прежних работах я утверждал, что заключенные в мешочках бактеридии оставались живыми через 5—6 дней, то я делал это на основании окрашенных препаратов. Впрочем, эти явления легко поддаются наблюдению, и критика не должна сосредоточиваться на чисто теоретических возражениях, а подвергнуть проверке эти опыты без предвзятого мнения; последнее отмечалось со стороны Флюгге и его учеников по отношению к моим экспериментам в передней камере глаза и с трубочками из камыша (на этих опытах я базировал свои выводы).

Я сам повторял неоднократно эти опыты, видоизменяя их, и всегда получал одинаковые результаты. В моих первых опытах с передней камерой глаза я использовал богатые спорами культуры сибирской язвы, которые я сперва заливал спиртом, чтобы убить вегетативные формы, затем переносил их в дестиллированную воду и вводил при помощи тонкой стеклянной пипетки через роговицу. На следующий день я мог заметить у всех животных (иммунные лягушки, овцы и кролики) обильное развитие палочек сибирской язвы и одновременно с этим образование экссудата. Позже я упростил эту методику, вводя в глазную камеру кусочек шелковой нити со спорами. Таким образом было инфицировано 25 глаз, и наблюдение* производилось через различные промежутки времени. Уже через 3 ч. 15 м. после введения шелковинки я мог наблюдать рост бактерий, а через 6 ч. 30 м. после начала опыта вокруг шелковинки можно было заметить множество бацилл сибирской язвы. Затем рост

* Эти опыты были поставлены на летних лягушках. Температура комнаты колебалась между 20 и 23°.

бактерий продолжался, они превращались в более или менее длинные нити, складывающиеся в толстые цепочки, как в самых типичных культурах. В препаратах, окрашенных * метиленовой синькой, нити сибирской язвы окрашивались в яркосиний цвет, причем часто на концах или в середине их замечались светлые пятна, как это бывает в обычных культурах. Через 19 и 20 часов после операции уже видно было значительное скопление лейкоцитов вокруг бактеридий в передней камере глаза, и некоторые из этих клеток содержали уже поглощенных бацилл сибирской язвы. При добавлении раствора везувина получались прекрасные препараты. В то время как шелковинки и некоторые поглощенные лейкоцитами бактеридии принимали коричневую окраску, все свободные палочки сибирской язвы и бо́льшая часть поглощенных лейкоцитами оставались совершенно бесцветными. Со временем количество иммигрировавших лейкоцитов сильно увеличивалось, и можно было наблюдать борьбу фагоцитов с бактеридиями. При этом цепочки бактерий окружались со всех сторон лейкоцитами, которые поглощали целые нити или части их; часто такие клетки имели вид ягод на длинных стебельках или вортицелл со стебельками. При исследовании таких форм в сухих препаратах, окрашенных метиленовой синькой, естественные соотношения были нарушены: нити, образующие цепочки, разошлись и много лейкоцитов, находившихся на их поверхности, отделилось. Но на таких препаратах можно было найти много лейкоцитов, содержавших бактеридий. Образовавшиеся плотные клубки из палочек сибирской язвы и лейкоцитов иногда выпадали через увеличившуюся за это время рану роговицы; но еще на восьмой день можно было найти совершенно нормальных бактеридий. Чтобы испытать жизнеспособность последних, я через 8 дней после начала опыта взял из глаза маленькую каплю экссудата и перенес ее во влагу передней камеры глаза здоровой лягушки. В препарате было

* Я должен заметить, что, как правило, сухие препараты были окрашены разведенным водяным раствором метиленовой синьки и без фиксации над огнем, следовательно, по методу Гесса.

немного захваченных лейкоцитами и много свободных палочек сибирской язвы, из которых часть была поглощена во время эксперимента, что наблюдалось под микроскопом; из оставшихся свободными бактеридий была отмечена одна, которую я наблюдал в течение $5^1/_2$ часов и констатировал интенсивный рост ее.

Затем я модифицировал опыт: удалив глаз, я высосал пипеткой влагу передней камеры, затем ввел туда кусочек шелковинки со спорами и инфицированный таким образом глаз ввел под кожу спины лягушки. Результат во всех четырех опытах был одинаковый: в энуклеированном глазу развились совершенно нормальные нитевидные палочки сибирской язвы, ничем не отличавшиеся от находившихся во влаге передней камеры глаза контрольных лягушек.

При такой однородности результатов (само собой понятно, что в контроле шелковинки со спорами были помещены под кожу лягушек и не прорастали) я мог предположить, что и ослабленные бактерии сибирской язвы, труднее прорастающие, также найдут благоприятную почву в бедной фагоцитами влаге передней камеры глаза. Для проверки этого предположения я заразил спорами первой вакцины по одному глазу у двух иммунных баранов и трех иммунных овец (иммунитет их был проверен прививкой сильного вируса). Лишь в одном случае, где был сильный приток лейкоцитов, я не видел развития бактеридий, в четырех остальных я мог уже на следующий день заметить совершенно нормальных нитевидных бактерий сибирской язвы, которые у одной овцы развились в особенно большом количестве. У лягушек я наблюдал менее постоянные результаты при введении спор первой вакцины в переднюю камеру глаза из-за низкой температуры окружающей среды, препятствовавшей прорастанию спор. Но когда я вводил в глаза шести лягушкам по одной капле первой вакцины, приготовленной из жидкости селезенки мыши, то всегда получал положительный результат: посеянные короткие палочки развивались в передней камере в более или менее длинные нити, которые были во всех отноше-

ниях характерны и окрашивались также в яркосиний цвет. В каждом случае наблюдался приток лейкоцитов, причем клетки овладевали палочками вакцины и убивали их, что можно было констатировать лучше всего при помощи окраски везувином.

В связи с такими всегда легко повторимыми результатами, полученными на живых иммунных животных, эксперименты, проведенные в лаборатории проф. Флюгге, совершенно теряют то значение, которое им приписывают их авторы. Среди многочисленных возражений, которые Флюгге, Биттер и Нутталь приводят против теории фагоцитов, следует, конечно, особенно важное место отвести значению бактерицидного свойства таких бедных фагоцитами соков организма, как влага передней камеры глаза. И действительно, Биттер * в своем критическом заключении подчеркивает, что «Нутталь, применяя нагревательный столик, мог показать, что свежая кровь, влага передней камеры глаза, перикардиальная жидкость и т. д. могут энергично уничтожать бактерий даже без помощи клеточных элементов». Если в опытах с жидкостями, содержащими лейкоциты (кровь, лимфа), можно было заметить, что не было исключено влияние лейкоцитов, действующих и вне организма, то по отношению к влаге передней камеры глаза это возражение отпадает, так как в ней находится слишком мало клеточных элементов. Из работы Нутталя ** мы видим, что бактерицидное свойство влаги передней камеры глаза настолько велико, что уже через час после начала эксперимента «в окрашенном препарате можно найти лишь в высшей степени дегенерированные формы» и что в четырех опытах даже «через час в неокрашенном препарате нельзя было заметить бацилл». Следовательно — полное исчезновение бацилл сибирской язвы в такое короткое время и под влиянием почти свободных от лейкоцитов соков организма! На рисунках действительно видны (табл. IV, рис. 10, 11) совсем бледные разрушенные тела, которые только напоминают

---

* См. сноску** на стр. 160.

** Zeitschr. f. Hygiene, т. IV, 1888, стр. 382, 383.

палочки сибирской язвы. Так как влага передней камеры глаза даже иммунных животных представляет прекрасную питательную среду для бактеридий, то следует полагать, что организм, дающий такую бактерицидную влагу, как в опыте Нутталя, должен быть невосприимчив к сибирской язве. Но из работы указанного исследователя явствует, что палочки сибирской язвы не исчезают из влаги после пребывания в ней в течение одного часа. Хорошо известно, что заражение кроликов через переднюю камеру глаза всегда сопровождается сибирской язвой, кончающейся смертью. Чтобы иллюстрировать эти наблюдения, я приведу здесь результаты нескольких опытов.

Белому кролику вводилось в переднюю камеру обоих глаз по одной капле эмульсии печени мыши, болевшей сибирской язвой. Через 1, 2, 4 и 6 часов после операции брались капли влаги, и в них всегда обнаруживались нормальные палочки сибирской язвы; уже через 4 часа можно было заметить значительное увеличение количества бактеридий, через 6 часов можно было наблюдать, кроме палочек, еще и длинные нити. Через 18 часов после прививки кролик погиб от типичной сибирской язвы. Другой опыт на большом черном кролике дал такие же результаты с той разницей, что животное погибло от сибирской язвы через 27 часов после прививки. В пробах влаги, взятых в тонкие стеклянные трубочки, и в висячей капле были найдены большей частью совершенно нормальные палочки сибирской язвы; только один раз в висячей капле оказалось много бледно очерченных бацилл после двухчасового пребывания при 38—45°, а в пробе, исследованной непосредственно после взятия из этого зараженного глаза, были найдены совершенно нормальные бактеридии. Чтобы показать энергию размножения палочек сибирской язвы во влаге передней камеры глаза, я приведу один из экспериментов в этом направлении. Из помутневшего глаза иммунного барана (привитого первой вакциной) три дня подряд (при постоянно увеличивавшемся количестве лейкоцитов) брали в капиллярные трубочки пробы влаги передней камеры глаза и заражали их спорами первой вакцины. Во всех

случаях развились типичные тонкие нити сибирской язвы первой вакцины; некоторые нити находились внутри лейкоцитов.

Отсюда явствует, что опыты Нуттaля с влагой передней камеры глаза, помещенной на согревательный столик, совсем не доказывают, что влага передней камеры глаза живых животных (как иммунных, так и восприимчивых) обладает бактерицидными свойствами; или его опыты были поставлены в особых искусственных условиях, или в них вкралась ошибка, так как полное исчезновение бацилл сибирской язвы после их часового пребывания во влаге передней камеры глаза кролика не представляется возможным.

Чтобы отделить функцию соков организма от функции клеточных элементов (фагоцитов), Петрушки* изобрел другой метод.

Для этой цели он употребил мацерированные в алкоголе и затем высушенные отрезки кишки лягушки, которые «были наполнены культурой, тщательно завязаны и через небольшой разрез введены под кожу спины лягушек. «Лишь в двух опытах он не нашел лейкоцитов в таких мешках, вынутых на третий или четвертый день после введения; они содержали очень густую культуру бацилл в виде цепочек, из которых часть уже распалась (что было ясно видно при окраске везувином), но большинство еще имело нормальный вид. Автор думает, что этими экспериментами он доказал губительное влияние лимфы на палочки сибирской язвы, и Баумгартен**, в лаборатории которого работа производилась, делает следующее заключение: «Особенно наглядно демонстрируют это (т. е. умерщвление бактеридий лимфой) те опыты, при которых бациллы сибирской язвы, заключенные в легко диффундирующую оболочку (перевязанный мешочек из кишки лягушки) были введены в задний лимфатический мешок». Но опыты Петрушки не доказывают отсутствия погибших бактеридий во взятой жидкой культуре, а известно, что во всякой культуре встречаются, часто в больших

* См. сноску*** на стр. 159.
** Zbl. f. klin. Med., 1888, N 29, стр. 514.

количествах, дегенерированные, бледно окрашивающиеся микробные клетки. Во всяком случае Петрушки мог сам констатировать, что палочки сибирской язвы, заключенные в «колбаску», были совершенно нормальны, вирулентны и, взятые на четвертый день, убивали мышь через 30 часов. Его другие опыты были поставлены с культурами сибирской язвы, непосредственно введенными под кожу спины лягушки и подвергшимися влиянию фагоцитов; «через четыре дня введение мыши лимфы от такой лягушки никогда не вызывало инфекции». В других опытах с мешочками, в которые проникли лейкоциты, Петрушки уже в первые два дня мог констатировать ослабление вирулентности, а на третий день палочки сибирской язвы «во многих случаях совсем утратили вирулентность». Но так как в постановке этих экспериментов можно найти ошибки (не было проведено испытание наличия погибших палочек сибирской язвы в примененных культурах), а кроме того, их данные (продолжительное сохранение вирулентности) противоречили выводам автора, я задался целью повторить их в несколько измененных условиях. Так как мне казалось, что проникновение лейкоцитов в «колбаски» обусловлено недостаточной изоляцией содержимого высушенных отрезков кишки, я поместил последние после просушки в кипящую воду, причем они стали мягче и простерилизовались. Затем я ввел в каждую «колбаску» вместо культуры половину шелковинки со спорами. Таким образом были заражены четыре лягушки, причем каждой лягушке в качестве контроля была вложена под кожу спины другая половина той же шелковинки. Температура комнаты колебалась между 20 и 22°. В этих отрезках, исследованных через $15^1/_2$ часов, 47 часов и на четвертый день после операции, оказалось чрезвычайно много бактеридий, палочкообразных и вытянувшихся в длинные нити, типичные как в живом состоянии, так и в препарате, окрашенном метиленовой синькой. Позднее я мог заметить в окрашенных в синий цвет палочках сибирской язвы бесцветные места в значительно большем количестве, чем это бывает обычно. Таким образом, под непосредственным влиянием

соков организма лягушки произошло прорастание спор и превращение их в длинные нити, совершенно аналогично тому, что я описал в моих опытах с влагой передней камеры глаза. На контрольной шелковинке, исследованной через $15^1/_2$ часов, я мог найти одну короткую палочку; на других контрольных шелковинках наблюдалось большое скопление лейкоцитов.

Трем другим лягушкам я ввел под кожу спины мешочек из кишки с небольшой каплей сибиреязвенной крови морской свинки, как это делал Петрушки. Вместо культуры я употребил сильно инфицированную бациллами кровь, в которой не было погибших палочек сибирской язвы. Бациллы выросли в длинные нити и сохранили свои нормальные контуры и способность окрашиваться. Еще на шестой день я нашел в красноватой жидкости «колбаски» много длинных нитей сибирской язвы, которые не давали инволюционных форм и были типичны во всех отношениях; при окраске метиленовой синькой я на многих палочках сибирской язвы заметил бесцветные места, чередовавшиеся с яркосиними сегментами. Мышь, инфицированная одной каплей этой богатой палочками сибирской язвы жидкости, взятой на шестой день, погибла через 25 часов от типичной сибирской язвы с обильным развитием палочек. Последняя лягушка была найдена мертвой на седьмой день; «колбаска» содержала палочки сибирской язвы, похожие на те, что были во время опыта с шестидневной жидкостью, но к ним еще были примешаны лейкоциты (частью содержавшие палочки сибирской язвы) и много других мелких бактерий. Я не считал нужным ставить большее число таких опытов, так как было очевидно, что при правильной постановке экспериментов с необходимым контролем полученные результаты полностью совпадали с результатами опытов с трубочкой камыша и влагой передней камеры глаза и противоречили выводам Петрушки и Баумгартена. Мне казалось правильным избегать таких оболочек, как стенка кишки или сердцевина камыша, так как их плотность могла препятствовать проникновению бактерицидных ферментов. Против опытов в передней камере глаза можно также

привести аналогичные возражения, так как не все составные части кровяной сыворотки переходят во влагу передней камеры глаза. Если последняя содержит лишь следы белка, то она, возможно, будет содержать также лишь следы гипотетического бактерицидного фермента или совсем не будет содержать его. Поэтому я избрал самый простой способ и поместил содержавшие споры шелковинки в маленькие куски стерильной шведской пропускной бумаги таким образом, чтобы с одной стороны этот маленький пакетик состоял лишь из одного или двух слоев бумаги. Как и в прежних опытах, я положил половину шелковинки в пакет, а вторую половину ввел непосредственно под кожу спины той же лягушки. Температура комнаты колебалась от 17 до 22°. Из 15 лягушек, инфицированных таким образом, первая была исследована через 6 часов после операции. На контрольной шелковинке я мог заметить проросшие споры сибирской язвы в виде овальных бактерий; палочкообразных бацилл не наблюдалось. Одновременно я нашел на шелковинке много лейкоцитов. В бумажном пакетике, который находился 6 часов под кожей лягушки, было немало палочкообразных бацилл сибирской язвы, но лейкоциты отсутствовали. В дальнейшем можно было заметить на контрольных шелковинках постепенное уменьшение числа коротких бактерий и одновременно с этим увеличение числа лейкоцитов; через 24 часа бациллы сибирской язвы уже не обнаруживались. На окрашенных препаратах можно было видеть коротких бацилл сибирской язвы и споры, поглощенные лейкоцитами. Наряду с этим имелись и свободно лежащие короткие палочки. Опыты с шелковинками, введенными в бумажных пакетиках под кожу лягушки, показали диаметрально противоположные результаты. Проросшие палочки сибирской язвы превращались в прямые или извитые нити, которые часто образовывали целые клубки. При исследовании свежих препаратов они казались типичными во всех отношениях; в окрашенных препаратах в бациллах видны были бесцветные просветы между ярко окрашенными участками; многие клетки были окрашены равномерно в синий цвет.

Опыт 26. Под кожу спины двух лягушек введены пакетики из пропускной бумаги, несколько раз прокипяченной. В каждый пакетик было вложено по куску шелковинки со спорами сибирской язвы. Другая часть шелковинки была вложена непосредственно под кожу. Перед опытом лягушки были обмыты сулемой (1: 1000); рана залита коллодием. Одну лягушку исследовали через 24 часа после операции. На контрольных шелковинках было много лейкоцитов и много нитей фибрина; палочек сибирской язвы не обнаружено. В пакетике вокруг шелковинки было много типичных палочек и коротких нитей (ни лейкоцитов, ни сапрофитов не было). В препаратах, окрашенных метиленовой синькой, большинство палочек сибирской язвы окрашивалось в яркосиний цвет, нередко встречались отдельные бледные сегменты. Сапрофиты не были обнаружены. Через 44 часа после начала опыта была исследована другая лягушка. Вокруг контрольной шелковинки оказались лейкоциты и фибрин, палочки сибирской язвы отсутствовали. В пакетике была капля светлой жидкости (лейкоциты не проникли). Вокруг шелковинки имелись прекрасно развитые бактеридии в виде длинных нитей и палочек. Бесцветные отрезки (при окраске метиленовой синькой) отмечались очень редко, и вся группа бацилл сибирской язвы была типична во всех отношениях. Сапрофиты не были обнаружены. Температура комнаты 17°.

На третий день, иногда раньше, в пакетик проникали лейкоциты и захватывали часть бацилл сибирской язвы; часть их оставалась свободной. В некоторых опытах, несмотря на все примененные меры, нельзя было избежать загрязнения сапрофитами. Однако большинство опытов прекрасно удавалось и получался обильный рост бацилл сибирской язвы в бумажных пакетиках, которые увлажнялись лимфой лягушки и отделялись от клеточных элементов организма только тонким слоем промокшей бумаги. Опыты с бумажными пакетиками, в которые вместо шелковинок со спорами были введены капли крови морской свинки, зараженной сибирской язвой, дали такие же результаты.

При описании вышеуказанных опытов я уже неоднократно отмечал, что на свободных шелковинках, введенных под кожу спины, происходит прорастание спор сибирской язвы, которое, однако, приводит к образованию лишь коротких палочек. Это явление я отметил в цитированной выше моей работе, вышедшей в «Annales de l'Inst. Pasteur», где я указал, что прорастание совершалось лишь тогда, когда споры сибирской язвы вводились на шелковинках; если их впрыскивали под кожу лягушки вместе с дестиллированной водой или бульоном, то прорастания не происходило, и споры вскоре захватывались лейкоцитами. Через три дня после инъекции, применяя для препаратов из лимфы лягушки метод окраски туберкулезных бацилл (анилинфуксин, метиленовая синька), я находил еще много красных и меньшее количество синих спор внутри лейкоцитов.

Из всех приведенных данных следует, что достаточно небольшой защиты от лейкоцитов, чтобы споры сибирской язвы начали прорастать. Чем хуже эта защита, тем скорее прекращается рост бацилл сибирской язвы; скорее всего это развитие останавливается при введении одних шелковинок; не так скоро это происходит, если шелковинки вкладываются в пакеты из пропускной бумаги, куда лейкоциты проникают позднее. Здесь следует еще напомнить о том, что Гесс* в результате подробных и разнообразных исследований пришел к выводу, что у иммунных животных рост бацилл сибирской язвы прекращается благодаря деятельности фагоцитов, а не соков организма и что при исключении лейкоцитов «бациллы в крови быстро развивались». Гесс видел, «что даже в непосредственной близости от скопления лейкоцитов часто вырастали длинные нити».

Во время многочисленных исследований плесневого грибка Рибберт** констатировал, что передняя камера глаза сама по

---

* Virchow's Archiv, т. CIX, 1887, стр. 381.

** Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper, Bonn, 1887, стр. 52.

себе представляет хорошую среду для развития спор плесневого грибка (*Aspergillus flavescens*). Эти споры образуют почки и нити там, где они лежат свободно, и плохо растут там, где, как, например, на радужной оболочке, скоро окружаются как бы плотной оболочкой из лейкоцитов.

Но как можно сравнивать результаты, полученные в опытах, в которых действие соков организма было изолировано от фагоцитов, с результатами исследований Биттера, Нутталя и Петрушки, которые экспериментировали в условиях совместного действия обоих факторов? Против техники проведения опыта Нутталем * можно привести ряд возражений. Он вводил лягушкам под кожу спины части органов больных сибирской язвой животных, затем вынимал их и готовил из них препараты (этот метод сперва был применен Робертом Кохом, затем мною и может быть применен как ориентировочный), но при этом смешивались бациллы сибирской язвы экссудата с теми, которые находились во вложенном куске органа. Нутталь не изучал на срезах эти соотношения по методу Любарша**, иначе он с легкостью заметил бы, что на периферии введенного куска органа находится много бацилл сибирской язвы, поглощенных лейкоцитами лягушки, а внутри этого куска имеется еще довольно много нетронутых лейкоцитами свободных палочек. Такое соотношение я наблюдал, например, на куске печени морской свинки, больной сибирской язвой; этот кусок пролежал четыре дня под кожей лягушки. Петрушки делает очень правильное замечание: «Вводить куски органов животных, погибших от сибирской язвы, нежелательно, так как находящиеся в них бациллы не в равной степени доступны влиянию лимфы и лейкоцитов, вследствие чего нарушается закономерность и ясность результатов». Во избежание этого неудобства Петрушки для своих опытов употреблял только жидкие культуры, что, однако, также может повести к ошибкам, так как в культурах бывает

* Zeitschr. f. Hygiene, т. IV, 1888, стр. 355.
** Fortschr. d. Medizin, т. VI, 1888, N 4, стр. 125.

много погибших и погибающих бактеридий. Это также затемняет результаты, что я уже отметил при описании опытов с «колбасками». То же самое можно сказать про опыты Нутталя с жидкими культурами; он сам говорит: «При исследовании употребленной для прививки культуры выяснилось, что она также содержала много инволюционных форм». Лучше всего если для опытов вместо кусков органов или культур употребляют кровь морских свинок, больных сибирской язвой, так как в ней обычно имеется много хорошо сохранившихся бацилл. Несколько капель такой крови вводят под кожу лягушки и получают пригодные для исследования объекты. При наблюдении последних надо также иметь определенный контроль. Хотя окрашенные препараты во многих отношениях и хороши, все же судить по ним следует с большой осторожностью. Я уже упоминал в 1884 г. в моей первой работе, что при изготовлении таких препаратов разрушается много лейкоцитов и преимущественно те, которые содержат больше всего бацилл. Нутталь и Биттер не хотят признать эти часто констатированные мною факты. Первый утверждает: «Тщательно приготовленные препараты (окрашенные метиленовой синькой), по моим наблюдениям, вопреки данным Мечникова, не деформируют лейкоциты и бацилл». Против этого я должен возразить, так как в каждом таком препарате можно легко найти значительное количество распавшихся лейкоцитов и все стадии их распада. При этом можно констатировать выпадение заключенных в них бацилл и ядер. Как часто такие распавшиеся и деформированные лейкоциты встречаются в сухих препаратах, показывают лучше всего собственные рисунки Нутталя (табл. IV). Несмотря на то, что этот исследователь выбрал для своих таблиц наиболее удачные объекты, все же почти в каждом рисунке встречаются подобные лейкоциты. На рис. 1, внизу, слева, изображен раздавленный лейкоцит с ненормально выступающими уродливыми ядрами. На рис. 2 изображен белый кровяной шарик, набитый бациллами, из которого тоже выступает часть ядра и около него кусочек другого лейкоцита. На рис. 5 имеется не

поддающийся изучению клубок, содержащий зернышки, но без ядра. На рис. 9 изображено много лейкоцитов человека, из которых едва ли один имеет нормальный вид и структуру, а почти все представляют собой распавшиеся и довольно уродливые комочки. Эту коллекцию можно было бы легко украсить добавлением таких рисунков, где бациллы частично или полностью выпали из лейкоцитов; однако такие редко встречаются в окрашенных препаратах. Петрушки указывает на кучки бацилл, лежащих свободно, но в таком порядке, как это обычно бывает с бациллами, поглощенными лейкоцитами. Следовательно, его внимание привлекло то, что в препаратах встречаются не только свободные, но и освободившиеся бациллы сибирской язвы. «Но лейкоциты, в которых эти бациллы должны были лежать, исчезли»,— замечает Петрушки. Очень возможно, что перегруженные бациллами лейкоциты погибают. Вследствие этого появились такие свободные бациллы; кроме того, они могли выпасть в результате искусственного разрыва лейкоцитов при изготовлении препарата.

Другой метод исследования, примененный Нутталем,— наблюдение живых объектов в физиологическом растворе,— конечно, очень удобен, но не дает правильного представления о количестве поглощенных бацилл, так как многих из них нельзя отличить от живой протоплазмы. Кроме того, многие захватываются еще живыми лейкоцитами в процессе изготовления препарата.

Я не могу утверждать, что в настоящее время имеется метод, позволяющий получить точные статистические данные о количестве свободных и поглощенных бацилл сибирской язвы. Во всяком случае методы Нутталя негодны, так как под названием «свободные бактерии» он понимает как непоглощенных бацилл, так и освободившихся при естественном процессе (борьбы клеток) и искусственном разрыве (при изготовлении препарата) лейкоцитов, а также выделившихся из введенных кусочков органов. Таблицы Нутталя показывают лучше всего, что его учет не соответствует действительности.

Например, мы видим, что после 17-дневного пребывания под кожей лягушки ни одна бацилла не была поглощена, и налицо имеются только свободные бактеридии (табл. II, № 44). Здесь, очевидно, имелось небольшое количество бацилл и, кроме того, несколько палочек, выпавших из лопнувшей клетки. А если бы лейкоцит, изображенный Нутталем на табл. IV, рис. 2, благодаря естественному или искусственному влиянию был поврежден немного больше, чем это изображено на рисунке, то освободились бы все 13 заключенных в нем бацилл.

Для получения возможно более точных результатов следует наряду с сухими препаратами исследовать также и свежие, прибавляя старый раствор везувина. При этом можно отметить, что лейкоциты и бациллы сибирской язвы еще долго остаются живыми, так как погибшие окрашиваются более или менее интенсивно в коричневый цвет. Биттер и Нутталь подтвердили эти данные, но полагали, что метод окраски везувином значительно грубее, чем окраска сухих препаратов метиленовой синькой, вследствие чего предпочтительно применять последний метод. В противовес этому я должен подчеркнуть, что при таком применении метиленовая синька, как известно, окрашивает ярко и мертвых бактерий, что подчеркивает Любарш, и, следовательно, этот метод не способствует отделению живых бацилл от погибших. Кроме того, при такой окраске отдельные составные части живых бактерий не окрашиваются (кроме спор), например, зерна, которые часто скопляются в больших количествах. Петрушки считает мой метод окраски везувином непригодным, так как живые и погибшие бациллы окрашиваются в красно-коричневый цвет; однако он ошибается. Петрушки, незнакомый с моей работой, употреблял вместо старого, слабо действующего раствора, концентрированный раствор везувина, который умерщвлял живых бацилл и, конечно, окрашивал их в коричневый цвет. Петрушки действует непоследовательно, применяя подобный метод окраски везувином для выявления погибших под влиянием лимфы бактеридий.

Применяя сибиреязвенную кровь (впрыснута под кожу спины лягушек) и окраску везувином наряду с сухими препаратами (окрашенными водой с метиленовой синькой), я мог много раз убедиться, что у иммунных лягушек живые бациллы сибирской язвы поглощаются уже через несколько часов после введения и что на второй день остается* мало свободных бацилл. При сравнении свежих препаратов, окрашенных везувином, с сухими препаратами из того же материала я мог всегда констатировать, что последние содержали большее количество свободных бацилл. Что бациллы сибирской язвы, поглощенные лейкоцитами лягушек, не обезвреживались, доказывается тем, что некоторые зараженные ими лягушки погибали от сибирской язвы при температуре комнаты в 21—23°. У таких лягушек можно было наблюдать ничтожный фагоцитоз и превращение бацилл сибирской язвы в нити. Вся сумма описанных явлений говорит о том, что лейкоциты могут поглотить совершенно жизнеспособных бацилл, и я мог убедиться в этом путем непосредственных наблюдений. При исследовании висячей капли, взятой из передней камеры глаза лягушки, в которую было введено несколько нитевидных бацилл сибирской язвы, выделенных из почки мыши, я мог ясно увидеть, как один из немногих лейкоцитов, находившихся во влаге передней камеры, захватил большую бациллу, но так как последняя была слишком длинна, а лейкоцитов было так мало, что они не могли притти на помощь, свободный конец бациллы поразительно удлинился.

Исследования лягушек, у которых лимфа не была отделена от лейкоцитов, показали, что при выполнении необходимых

* Однажды я взял на себя труд нарисовать всех бацилл, находившихся в сухом препарате, так как метод исчисления, применяемый Нутталем, весьма неудовлетворителен. Так как невозможно было расчленить всех поглощенных бацилл сибирской язвы, то я считал в каждом лейкоците, содержащем бацилл, только по одной бацилле, а сомнительные относил к свободным. При таком подсчете препарата через 21 час после инъекции поглощенных бацилл оказалось 71%.

условий полученные результаты полностью согласовались с таковыми в опытах в передней камере глаза, с мешочками из камыша и с пакетиками из пропускной бумаги. Противоположные выводы Биттера, Нутталя и Петрушки объясняются главным образом несоблюдением некоторых условий опыта.

Результаты исследований Нутталя на согревательном столике и опыты с культурами, как бы они ни были интересны сами по себе, едва ли способствуют решению вопроса о поведении бацилл сибирской язвы в организме животного. Гибель бацилл сибирской язвы при этих условиях совершенно не аналогична таковой в организме живого животного; так, например, мы видим, что не только влага передней камеры глаза, но и кровь такого восприимчивого к сибирской язве животного, как кролик, оказывает губительное действие на бактеридий и даже в большей степени, чем кровь иммунного барана и собаки, что противоречит* общепринятому положению. Очевидно, здесь играют роль явления, связанные с условиями существования бацилл сибирской язвы вне организма, которые аналогичны, например, гибели некоторых патогенных бактерий в воде или холерных вибрионов в гнилостной среде (по Груберу).

Кроме того, в опытах Нутталя не исключены лейкоциты, которые, как это вытекает из его собственных наблюдений, поглощают бацилл сибирской язвы и вне организма. Замечания, сделанные выше по поводу сухих препаратов, можно распространить и на исследования на согревательном столике. Надо прибавить, что в последних опытах можно видеть, как лейкоциты, напавшие на палочку сибирской язвы, ползут по ней, как улитка по тонкой водоросли. Рис. 9 (табл. IV) Нутталя иллюстрирует это явление, насколько это возможно в сухом препарате, но объяснение автора, что в данном случае речь

* Ср. табл. XII, опыты 1, 2 и табл. IV, опыты 15, 16, иллюстрирующие свойство крови кролика, с табл. XIV, опыты 11, 13, где экспериментировали с кровью иммунных баранов; далее см. табл. XVII, опыты 20, 21 и 24, о бактерицидной силе влаги передней камеры глаза собаки и кроликов.

идет о «сильной дегенерации свободных нитей», остается по меньшей мере недоказанным, так как совсем не установлено, что бледно окрашенные отрезки нитей не были раньше окружены подвижными лейкоцитами. Я проводил неоднократно такие исследования висячей капли, но ни разу не мог убедиться в наличии дегенеративных изменений, на которых так сильно настаивает Нутталь. Впрочем, возможно, что эти опыты я проводил недостаточно настойчиво просто потому, что для интересующего нас вопроса они далеко не имели того значения, какое имеет исследование соков живых организмов.

Так как работа Нутталя послужила основой для выводов в работе Биттера и Флюгге, то я все сказанное относительно первой могу распространить и на последнюю. Если бы я хотел подробно разобрать эти критические статьи, то мне пришлось бы повторить целый ряд доказательств; поэтому я ограничиваюсь лишь несколькими замечаниями.

Биттер особенно подчеркивает то обстоятельство, что значительное количество бацилл сибирской язвы, введенных под кожу лягушки, поглощается клетками довольно поздно; он ссылается на наблюдения Нутталя, которые как раз не в состоянии разрешить этот вопрос. Если вместо кусков органов взять кровь морской свинки, эмульсию из сибиреязвенных органов или типичные свежие культуры, то нетрудно убедиться, что введенные бациллы сибирской язвы скоро поглощаются лейкоцитами, как это Нутталь сам наблюдал под микроскопом. По мнению Петрушки, «поглощение бацилл начинается уже через несколько часов после их введения» — указание, согласующееся с моими данными и против которого можно возразить лишь то, что Петрушки употреблял культуры, содержавшие, между прочим, и ослабленные культуры сибирской язвы. В настоящее время Флюгге с сотрудниками и Петрушки признают, что лейкоциты поглощают живых бацилл, но они думают, что последние предварительно ослабляются жидкостями организма. Однако интенсивное поглощение вирулентных бацилл сибирской язвы и приведенные выше опыты по изучению

вирулентности сибиреязвенных бацилл, подвергающихся действию лимфы в «колбасках», говорят против такого предположения.

В пользу уничтожающей роли соков организма лягушки Биттер приводит тот аргумент, что «вначале (а это не подлежит сомнению) лишь часть бацилл находится в клетках» и что нельзя понять, почему свободные бациллы сибирской язвы «не начинают расти и не проникают в организм животного». При наблюдении за такими свободными бациллами можно заметить стадии размножения, а также наличие удлиненных особей. Общая инфекция не имеет места, так как много бацилл сибирской язвы пожирается и уничтожается, что ограничивает их размножение. Незначительное количество свободных сибиреязвенных бацилл не вызывает общего заболевания, так как последнее обусловлено интенсивным размножением.

Проф. Флюгге, предполагавший*, что учение о фагоцитах опровергнуто данными Высоковича, полученными в его лаборатории, согласно которым лейкоциты не в состоянии поглощать бактерий, признает теперь**, что такое поглощение часто имеет место, но считает, «что фагоциты в состоянии поглощать только мертвых бактерий». Но Нутталь соглашается с тем, что предложенная мною окраска везувином дает возможность решить, «жизнеспособна ли еще бацилла или погибла», и, следовательно, что неокрашенные внутриклеточные бациллы были поглощены в живом состоянии. Мнение Нутталя, Биттера и Флюгге, что везувин окрашивает исключительно «мертвых бацилл сибирской язвы», оставляя нетронутыми переходные стадии, противоречит моим многочисленным наблюдениям. Мои опыты показывают, что бациллы сибирской язвы отличаются интенсивностью окраски и часто в одном и том же лейкоците находятся слабо окрашенные желтоватые бациллы наряду с темнокоричневыми.

Так как выводы из опытов Нутталя над бациллами сибирской язвы проф. Флюгге распространяет на «бактерий» вообще,

---

* Die Mikroorganismen, 1886, стр. 522. См. также мои замечания в этом архиве, т. CVII, стр. 241.

** Zeitschr. f. Hygiene, т. IV, 1888, стр. 226.

я должен указать, что и другие микроорганизмы поглощаются и уничтожаются в живом состоянии. Лучше всего это иллюстрируется такими примерами, как «туберкулез» иммунных крыс и воспаление роговой оболочки глаза кролика, зараженной возбудителем септицемии мышей.

В первом случае вирулентные туберкулезные бациллы массами поглощаются гнойными клетками, что было доказано развитием туберкулезного процесса у кроликов, получивших гной иммунных крыс после месячного хранения его. При воспалении роговой оболочки глаза кроликов после введения бацилл септицемии мышей бациллы поглощаются лейкоцитами так же, как у мышей, но у последних бациллы побеждают, а в роговой оболочке кролика они после долгой борьбы с фагоцитами уничтожаются, как это доказано еще не опубликованными исследованиями Ольги Мечниковой. У мышей, как и у кроликов, фагоциты поглощают бацилл, но у первых они не в состоянии уничтожить их, а у кроликов они в конечном итоге этого достигают.

Кроме теоретических возражений, Флюгге ссылается еще на свои собственные наблюдения. «Если просматривать,— говорит он,— беспристрастно ряд препаратов, которые при различных инфекционных заболеваниях рисуют взаимоотношения фагоцитов и бактерий, то фагоциты или являются жертвами победоносно наступающих бактерий, или производят впечатление могильщиков, появляющихся в большом количестве на месте боя; однако они не представляют собой средства, которым атакуемый пользуется для своей защиты». В данном случае ясно видно, что рассуждение это носит характер субъективный («производят впечатление»), и поэтому трудно спорить об этом; но я думаю, что уничтожающие бацилл гигантские клетки сусликов, наполненные нормальными и находящимися в разных стадиях дегенерации туберкулезными бациллами, могут произвести соответствующее «впечатление».

Мой уважаемый оппонент упрекает меня в том, что учение о фагоцитах возникло дедуктивным, а не индуктивным путем. Но я думаю, что дедукция в качестве руководящей нити всегда

приносит пользу науке и нуждается лишь в точной индуктивной проверке. Что я старался всегда по мере сил применить таковую, доказывает, кроме других, работа с поглощением бактерий лейкоцитами. Против методологического воззрения Флюгге я хочу возразить, напомнив историю сибиреязвенных бацилл.

Индуктивным путем с ними знакомились неоднократно в пятидесятых и даже сороковых годах. Но полученные факты оставались бесплодными, пока Давэн не перенес дедуктивным путем учение Пастера о бактериальном брожении на сибиреязвенную инфекцию. Какую оппозицию вызвала тогда эта мысль и каков был исход дискуссии, — всем известно[55].

Во время полемики по поводу сложного и в эксперименте трудного вопроса о фагоцитах очень выгодно основываться на частностях, но при этом не следует забывать об общих вопросах, например, о процессах внутриклеточного пищеварения у беспозвоночных, клеточной реакции против инородных тел и возбудителей инфекции, а также о воспалительной эмиграции лейкоцитов у позвоночных для того, чтобы общее не вытеснялось частным. В биологии, где приходится иметь дело с разнообразными и очень сложными явлениями, где каждое правило наталкивается на исключение, этот метод особенно необходим. Что стало бы, например, с общим положением о том, что главным оружием защиты позвоночных являются зубы, если бы учитывали не совокупность явлений, а только специальные случаи и из сравнения защитной роли зубов мирных морских свинок с клювом и когтями хищных птиц захотели бы вывести заключение, что зубы не играют никакой роли в борьбе позвоночных животных? Или, ссылаясь на змей, сделали бы вывод, что не зубы, а ядовитые железы являются главным оружием пресмыкающихся?

Аналогичные случаи имеют место и с фагоцитами, представляющими собою древнее, разнообразно проявляющееся и модифицированное явление в животном мире. Фагоциты, эти подвижные и пожирающие клетки, встречающиеся на поверх-

ности легких, слизистых оболочек и в других частях организма, особенно подверженных нападению патогенных микробов, и устремляющиеся в места скопления возбудителей инфекции, должны считаться главным орудием животных в борьбе с ними. Это правило нисколько не опровергается случаями, когда возбудители инфекции уничтожаются желудочным соком или когда не совсем удовлетворительную деятельность фагоцитов компенсируют другие факторы. К последним относятся, кроме повышения температуры, еще некоторые другие явления, и это не должно оспариваться a priori, хотя до сих пор еще точно и не доказано. Строгая научная критика следит за тем, чтобы при решении этих трудных проблем не было поспешности и преувеличений. Что касается меня, то я чрезвычайно благодарен своим критикам и, в частности, проф. Флюгге за их лойяльную оппозицию против учения о фагоцитах.

Наконец, я должен еще ответить на некоторые возражения Кенигсбергской школы. «Особого интереса,— по мнению Баумгартена*,— заслуживают результаты опытов (Петрушки) о поведении спор сибирской язвы в «подогретой» лягушке. Бацилл, содержащих споры сибирской язвы, нагревали в течение двух часов при 62—63° (по Баумгартену, по Петрушки — только при 62°) и вводили их согретым лягушкам. Согласно этому эксперименту, при внешней температуре около 30°, по Баумгартену, «часть лягушек погибала от сибирской язвы», между тем как, по мнению Петрушки, при этой температуре «лягушки не только не погибали, но были такие же активные и сильные, как непривитые» (стр. 23), несмотря на обильное прорастание спор. По Петрушки, лягушки, получившие прогретые споры, начинали погибать лишь при температуре 35—37°. Основная цель этой серии опытов должна заключаться в доказательстве того, что, несмотря на рост нитевидных бацилл сибирской язвы, проявление фагоцитарной деятельности «очень слабо» (Петрушки, стр. 24), свободные нитевидные формы исчезают, причем

* Zeitschr. f. **klin.** Med., 1888, стр. 515.

дегенеративные изменения проявляются при помощи окраски везувином. И Баумгартен и Петрушки не учли, что в этих опытах длительное нагревание при 62° могло вызвать ослабление спор и что этим объясняется хорошее состояние лягушек при температуре 28—30° и отмеченный Петрушки запоздалый рост в желатине. Несмотря на то, что при этой температуре фагоцитарная деятельность у холоднокровных — лягушек — была сильно понижена, все же, как правило, животные не погибали, так как вирулентность бацилл сибирской язвы была ослаблена и их патогенное действие могло проявиться лишь при температуре окружающей среды от 35 до 37°. Одновременное ослабление фагоцитов и бацилл сибирской язвы дало рост бактеридий у совершенно здоровых лягушек, и так как истинная причина этого явления ускользнула от авторов, они не обратили внимания на дальнейшие процессы, что ясно видно из указания Петрушки: «через 5—6 дней после инъекции все бациллы из жидкости исчезли» (стр. 23); а ведь просто «исчезнуть» они, конечно, не могли. Применение везувина в этом опыте говорит против метода Петрушки, так как, если он признал, что везувин окрашивает равномерно бацилл сибирской язвы и лейкоциты (что, как я указал выше, достигается применением концентрированного раствора), то он не должен был использовать эту же окраску для обнаружения дегенеративных процессов или гибели клеток. В этих опытах фагоцитарная деятельность была искусственно понижена, что сделало возможным рост ослабленных бацилл сибирской язвы, и часть последних могла погибнуть независимо от влияния лейкоцитов, как это имеет место в любой культуре. Следовательно, основной вопрос заключается не в том, почему погибали отдельные бактеридии, а в том, почему они не давали новых генераций (что в культурах продолжается целый месяц) и погибали в организме лягушки в течение нескольких дней. Это объяснение может быть применено ко многим другим случаям, когда происходит гибель микробов в организме животных, аналогичная таковой в культурах (т. е. при продолжающемся развитии новых поколений).

В другой диссертации из Кенигсберга Гильдебрандт* сообщает об опытах введения больших количеств культуры сибирской язвы в дыхательные пути кроликов, причем последние выжили. В этих опытах «нельзя было объяснить неудовлетворительный рост и быстрое исчезновение бактерий и грибков» действием фагоцитов (стр. 31). Против этого говорят собственные наблюдения Гильдебрандта, который через $^3/_4$ часа после введения бацилл в трахеи уже снова находил их в немалых количествах в пылевых клетках[56]. Мускатблит**, который при инъекции небольших доз констатировал у кроликов общее заражение сибирской язвой, в некоторых случаях тоже не мог вызвать эту инфекцию. В пылевых клетках он тоже заметил «много вкрапленных палочек сибирской язвы», но не был убежден, что эти клетки действуют как фагоциты, так как «он не мог заметить в них распада бактерий». Д-р Мускатблит был настолько любезен, что демонстрировал мне в Одессе свои великолепные препараты сибирской язвы, в которых можно было прекрасно наблюдать все стадии борьбы между бациллами сибирской язвы и макрофагами. В некоторых пылевых клетках наблюдались дегенеративные явления, другие клетки погибали. Таким образом, эти препараты подтверждают выводы Бухнера*** относительно роли фагоцитов при инфекции сибирской язвой через легкие. Во время изучения Мускатблитом проказы (на бактериологической станции в Одессе) он мог также доказать фагоцитарную роль лепрозных клеток, о чем он сделает специальное сообщение.

* Experimentelle Untersuchungen über das Eindringen pathogener Mikroorganismen u. s. w., Jena, 1888.

** Zbl. f. Bakteriol., т. I, 1887, стр. 323.

*** Arch. f. Hygiene, т. VIII, стр. 230.



ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИММУНИТЕТУ

Сообщение первое

НЕВОСПРИИМЧИВОСТЬ КРОЛИКОВ К ВОЗБУДИТЕЛЮ КРАСНУХИ СВИНЕЙ

Невосприимчивость[57] к возбудителям инфекций должна рассматриваться как сложное явление, зависящее одновременно от физических, химических и биологических причин. В некоторых случаях невосприимчивость является следствием совместного действия этих факторов; в других — она зависит от одного из них[58].

Вполне вероятно, что невосприимчивость многих холоднокровных животных к туберкулезу стоит в связи с температурой их тела, слишком низкой для развития туберкулезных палочек.

Как пример иммунитета, обязанного своим происхождением чисто химической причине, я приведу невосприимчивость белых крыс к сибирской язве, которая, по мнению Беринга*, зависит исключительно от степени щелочности их крови, хотя это мнение может вызвать некоторые обоснованные возражения[59]. Из биологических факторов невосприимчивости я укажу на действие клеток организма и особенно на бактерицидную способность фагоцитов, что было доказано несколькими исследователями и что я старался показать при изучении различных случаев естественного и приобретенного иммунитета.

---

* Zbl. f. klin. Med., 1888, N 38, стр. 681.

При исследовании этих процессов самым трудным является разделение различных агентов, могущих конкурировать в выработке иммунитета. Гесс*, Гибберт**, Петрушки*** и я пытались устранить действие фагоцитов, помещая микробов в переднюю камеру глаза, либо изолируя их на некоторое время между стеклянными пластинками, или же вводя их в невосприимчивые организмы в мешочках, пропускающих вещества лишь в растворенном состоянии****. Несмотря на то, что указанные меры дали положительные результаты, было бы желательно найти другие способы разобщения отдельных факторов, играющих роль в выработке иммунитета. Эммерих и ди Маттеи*****, изучая невосприимчивость кроликов к бациллам краснухи свиней, обнаружили факты, которые, как им показалось, исключали всякое внутриклеточное воздействие и привели их к отрицанию фагоцитарной роли клеток в образовании иммунитета. Они обнаружили, что бациллы краснухи, введенные невосприимчивым кроликам, полностью разрушаются уже через 15—25 минут, даже если количество введенной культуры очень значительно. Этот короткий промежуток времени исключает возможность участия фагоцитов, которые должны были бы скопиться вокруг введенных бацилл, поглотить и разрушить их; поэтому уничтожение бацилл краснухи Эммерих и ди Маттеи приписывают только влиянию очень активной антисептической жидкости, образующейся в организме невосприимчивых кроликов.

В своем сообщении на Гигиеническом конгрессе в Вене Эммерих высказал предположение, что эта бактерицидная жидкость секретируется самими микробами; образовавшись при

* Virchow's Archiv, т. CIX, 1887, стр. 365.

** Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper, Bonn, 1887, стр. 52.

*** Untersuchungen über die Immunität des Frosches gegen Milzbrand, Jena, 1888.

**** Virchow's Archiv, т. CXIV, 1888, стр. 465.

***** Travaux des sections d'hygiène du Congrés de Vienne, 1888. Прилож. к вып. I—XVIII, XX, XXI, XXIII; Fortschr. d. Medizin, т. VI, 1888, стр. 729.

введении бацилл, эта жидкость остается в организме кроликов, ставших невосприимчивыми, и препятствует дальнейшему размножению этих микробов. Однако в своей законченной работе Эммерих и ди Маттеи отвергают эту теорию, выдвигая другую: по их мнению, бактерицидная жидкость продуцируется не бациллами, а клетками невосприимчивого организма, которые тотчас же после воздействия на них микробов выделяют вещество, разрушающее последних.

Итак, эти ученые делают заключение, что «фагоциты не имеют абсолютно никакого отношения к механизму иммунитета, который проявляется без их содействия» (стр. 737). В подтверждение этого положения Эммерих и ди Маттеи ссылаются на то, что в течение всех этих исследований они ни разу не наблюдали ни скопления фагоцитов, ни захватывания бацилл краснухи этими клетками. Наоборот, они констатировали, что через 23 минуты после введения 8 $см^3$ бульонной культуры возбудителя краснухи свиней эти бациллы обнаруживались в свободном состоянии в подкожной клетчатке. Но при окраске этих бацилл по Граму можно было отметить ясные признаки их разрушения.

Ничего нет удивительного, что теория, по которой «иммунизированный организм действует, как раствор сулемы или другие сильные бактерицидные вещества» (стр. 738), привлекла внимание всего мира. Бухнер* в своей последней статье по иммунитету цитирует данные, опубликованные Эммерихом и ди Маттеи, как реальное доказательство влияния *химических* процессов в организме, влияния, абсолютно не зависящего от какого бы то ни было действия фагоцитов. Бухнер как будто не замечает, что эти факты наносят серьезный удар всей теории фагоцитоза, к которой он относится далеко не отрицательно. Вполне вероятно, что при той или иной инфекции иммунитет воспроизводится без участия фагоцитов, другими путями, но краснуха свиней не может служить этому примером; мы увидим далее, что

* Immunität u. Immunisierung. Münchner med. Wochenschr., 1889, N 2 и 3.

возбудители этой болезни обычно поглощаются фагоцитами. Таковы выводы из моих работ по изучению причин исчезновения бацилл краснухи свиней, введенных в организм невосприимчивых кроликов. Я приступил к работе тотчас же после появления первой статьи Эммериха. Но возникло серьезное препятствие, которое приостановило на некоторое время ход моих исследований. Указанный Эммерихом способ получения иммунитета у кроликов дал мне результаты, прямо противоположные его данным. Внутривенное введение 1 $см^3$ культуры бацилл краснухи свиней не только не вакцинировало кроликов, но вызывало смертельное заболевание, и притом не только хилых кроликов, но и упитанных. Значит, утверждение Эммериха и ди Маттеи, что «животные, привитые таким путем, интенсивнее реагируют, чем зараженные подкожно»,— не точно. Опыты, произведенные в лаборатории Пастера, показали, что внутривенное введение кроликам бацилл краснухи свиней чаще вызывало заболевание, чем подкожные инъекции, в чем я и сам мог неоднократно убедиться. Впрочем, протоколы опытов Эммериха и ди Маттеи* показывают, что их кролики переносили подкожные инъекции так же хорошо, как и внутривенные. Из этого можно сделать вывод, что их вирус был уже ослаблен и кролики оказывались невосприимчивыми к нему. В подтверждение я приведу еще следующее. В работе Курлова** из лаборатории Эммериха указывается, что кролики, с которыми он работал в Мюнхене, были резистентны даже к 15 $см^3$ культуры бацилл краснухи свиней. Таким образом, эти опыты говорят не об искусственно

* Некоторые опыты Эммерих и ди Маттеи начинали с введения бацилл под кожу, что не вызывало гибели кроликов: при шестой подкожной инъекции кролик прекрасно перенес дозу в 3 $см^3$ бульонной культуры (стр. 733).

** В русском журнале «Врач» (1888, № 47, стр. 938) Курлов приводит результаты своих опытов, которые полностью противоречат утверждениям Эммериха и ди Маттеи. В то время как эти авторы утверждают (стр. 734), что бациллы, введенные в вену невосприимчивых кроликов, погибают через час, Курлов описывает четыре опыта, в которых он выделил культуры из органов невосприимчивых кроликов, убитых через 2 и даже через 5 часов после введения бацилл в вену уха.

приобретенном иммунитете, как это полагают Эммерих и ди Маттеи, а о естественном иммунитете против ослабленного вируса, и это не должно остаться неотмеченным.

Чтобы обеспечить получение иммунитета у кроликов и против очень вирулентных бацилл краснухи свиней, я предварительно вводил моим животным обе вакцины Пастера и Тюиллье то под кожу, то в вену уха. После двукратного введения первой вакцины следовало двукратное введение второй вакцины. После последней инъекции я делал еще пробное введение вируса, прежде чем приступить к окончательным опытам.

Так как Эммерих и ди Маттеи говорят (стр. 745), что разрушение бацилл краснухи свиней в организме невосприимчивого кролика происходит всегда одним и тем же путем независимо от введенной дозы, я впрыскивал лишь несколько капель бульонной культуры бацилл; иногда я доводил дозу до 1 $см^3$ и очень редко до 2 $см^3$. Я никогда не применял огромных доз, вводимых указанными авторами. Это обстоятельство подкрепляет их положение и не благоприятно для меня.

Через $1^1/_2$ часа в одном опыте, а чаще через 4, 6, 12, 19, 24 часа и до 6 дней после подкожного введения вируса невосприимчивым кроликам (под кожу уха, спины, головы) я извлекал при помощи осторожного укола из места инъекции несколько капель жидкости. Эта жидкость была иногда совсем прозрачна, но чаще окрашена в розовый цвет; в некоторых случаях она состояла почти из чистой крови. Такая жидкость засевалась на телячий бульон, разведенный наполовину 1%-ной пептонной водой. Эта среда наиболее благоприятна для роста бацилл свиной краснухи. В некоторых случаях, кроме того, я выращивал культуры на агаре и делал мазки на стеклах.

Из 15 проведенных таким образом экспериментов 4 дали отрицательные результаты, т. е. жидкость, взятая из места инъекции через 6 ч. 45 м., 17, 19 и 26 часов после заражения, не дала роста в бульоне. В остальных 11 опытах, когда жидкость бралась через $1^1/_2$, 4, 5, 6 час., 6 ч. 40 м., 19, 20, 24 часа и через 4 дня после введения вируса, посев на бульоне дал рост чистых

культур бацилл рожи свиней (см. приложение, табл. 1). Некоторые из этих культур были введены мышам и голубям и проявили обычную вирулентность.

В итоге полученный результат оказался диаметрально противоположным данным Эммериха и ди Маттеи, и мне пришлось искать причину этих разногласий.

Так как, согласно экспериментальным материалам этих ученых, невосприимчивость их кроликов не являлась следствием профилактической вакцинации, а естественным иммунитетом к ослабленному вирусу, я произвел несколько серий опытов в этом же направлении.

Двум кроликам, которые после подкожных инъекций вирулентного вируса оказались невосприимчивыми, я ввел 1 $см^3$ того же вируса под кожу ушей и спины. Жидкость, взятая через 2—6 часов после введения, дала рост чистой культуры бацилл краснухи свиней. В трех других опытах с теми же кроликами я получил отрицательный результат, беря жидкость через 5, 6 и 24 часа после инъекций. Так как примененный в этих опытах вирус был сильнее того, с которым работали Эммерих и ди Маттеи, я поставил несколько опытов с ослабленными бациллами, взяв для этого обе вакцины — Пастера и Тюиллье.

Четыре инъекции нескольких капель первой вакцины под кожу уха свежего кролика и такие же инъекции двум кроликам, уже получившим первую и даже вторую вакцины, дали положительные результаты: из жидкости, взятой через 4 18 20 и 24 часа после инъекции, получены бациллы первой вакцины.

В двух других опытах вторая вакцина вводилась кроликам, получившим предварительно обе вакцины и многократно вирус; жидкость, взятая через 19 часов после инъекции, дала рост, а взятая через 26 часов после начала опыта оказалась стерильной (см. приложение, табл. III).

Резюмируя результаты этих трех серий экспериментов, можно сказать, что в 20 опытах из 28 бациллы, введенные под кожу невосприимчивых кроликов, не погибали в течение от $1^1/_2$ часа до 4 дней.

Очевидно, здесь не имеет место быстрое разрушение, как в опытах Эммериха и ди Маттеи, и гибель бактерий в условиях невосприимчивого организма в данном случае не отклоняется от общего правила.

Таким образом, устранен аргумент, приведший нас к отрицанию какого бы то ни было влияния фагоцитоза на механизм иммунитета. Конечно, фагоциты имеют время действовать, но мы еще не доказали, что они действуют. Надо найти способ, чтобы выяснить этот вопрос. Я выбрал переднюю камеру глаза как естественную полость, более или менее свободную от фагоцитов. Если разрушение введенных бацилл производится при помощи жидкостей, секретируемых самими микробами или клетками невосприимчивого организма, то можно предполагать, что эти вещества проявляют свое действие и в передней камере глаза так же, как в любом лимфатическом пространстве. Для разрешения этого вопроса я с 1887 г. провел целую серию опытов; один из выводов был опубликован в моей статье о *Pasteuria ramosa**. Я установил, что бациллы первой вакцины краснухи свиней долго сохраняются в передней камере глаза кролика, так же как вирулентные бациллы краснухи в глазу собак, обладающих к ним естественной невосприимчивостью. В дальнейшем Эммерих и ди Маттеи подтвердили эти данные, установив в совместных наблюдениях с Пинто, что вирулентные бациллы краснухи свиней сохранялись в передней камере глаза невосприимчивых кроликов в течение 24 часов и дольше (стр. 743).

Так как эти ученые не могли обнаружить скопления фагоцитов в глазу и найти бацилл внутри клеток, они старались объяснить продолжительное пребывание микробов в передней камере глаза недостаточным количеством бактерицидного вещества, выделяемого клетками радужной оболочки. Но если это количество недостаточно в начале заражения, оно должно еще уменьшиться в дальнейшем, и тогда нельзя объяснить теорией

* Ann. de l'Inst. Pasteur, 1888, N 4.

Эммериха и ди Маттеи причину гибели бацилл в водянистой влаге глаза*.

В некоторых опытах я вводил одну каплю первой вакцины в переднюю камеру глаз кроликов, предварительно получивших несколько инъекций вирулентного вируса под кожу. Таким образом, один кролик получил семь инъекций вируса до прививки вакцины в глаз, что отнюдь не помешало усиленному скоплению лейкоцитов в передней камере глаза как у этого кролика, так и у других. Посев одной капли водянистой влаги, взятой через 22 часа после инъекции в глаз, дал рост чистой культуры бацилл первой вакцины, а такой же посев через 48 часов после начала опыта не замутил бульона (см. приложение, табл. IV).

Итак, мы видим, во-первых, что введенная вакцина вызывает значительные расстройства в передней камере глаза невосприимчивых кроликов, и, во-вторых, что бациллы погибают в течение 24—48 часов после инъекции.

При изучении причины этого разрушения я оказался счастливее Эммериха и Пинто, так как легко мог убедиться, что бациллы вакцины поглощались лейкоцитами, иммигрировавшими в переднюю камеру глаза. В каждом мазке из жидкости, взятой через день после операции и покрашенной по методу Грама, находилось значительное количество лейкоцитов, из которых многие содержали различное число бацилл (рис. 13 и 14). В некоторых случаях лейкоциты были настолько заполнены бациллами, что только с трудом можно было различить их ядро. В то время как большинство поглощенных бацилл окрашивалось обычно, некоторые из них слабо сохраняли первоначальную окраску, что подтверждало их состояние дегенерации. Оказалось не так трудно установить роль фагоцитов в поражении, произведенном введением первой вакцины рожи свиней в перед-

* Для читателя, не имеющего под рукой статьи Эммериха и ди Маттеи, я должен добавить, что, согласно их теории, жидкость, секретируемая клетками, ослабляется благодаря смешиванию с водянистой влагой передней камеры и частичному поглощению радужной оболочкой.

нюю камеру глаза. Продолжительное пребывание бацилл в водянистой влаге объясняется отсутствием фагоцитов, а их разрушение — внедрением лейкоцитов. Изучение клеточных реакций, являющихся следствием введения бацилл краснухи под кожу, значительно труднее. В мазках из жидкости, взятой в небольших количествах из места введения и окрашенных различными способами, почти никогда не удавалось обнаружить ни свободно лежащих, ни захваченных клетками бацилл. Однако эти результаты опытов ничего не доказали, так как оставался открытым вопрос о судьбе введенных бацилл. Пришлось прибегнуть к другому методу исследования, что я и сделал, применив способ Гесса, описанный в его работах по фагоцитозу. Но вместо маленьких камер Циглера я вводил под кожу бедра кроликов четыре пластинки, соединенные сургучом * и погруженные в вирулентную культуру бацилл краснухи свиней. Пластинки вынимались и разъединялись после пребывания под кожей от 1 до 50 часов, затем окрашивались метиленовой синькой или чаще по способу Грама. Проникновение лейкоцитов между пластинками, введенными под кожу невосприимчивых кроликов, могло быть отмечено уже через час после начала опыта. Наряду с массой бацилл, прекрасно окрашенных, находилось незначительное количество микрофагов, из которых некоторые уже содержали хорошо окрашенных бацилл (рис. 1). На пластинках, вынутых после $2^1/_2$-часового пребывания под кожей кроликов, получивших шесть инъекций вируса, количество лейкоцитов и захваченных бацилл оказалось очень значительным. В некоторых фагоцитах я мог сосчитать от 20 до 28 бацилл, что уже является достаточным доказательством неточности положений Эммериха и ди Маттеи, «что для поглощения одного бацилла фагоциту требуется четверть часа» (стр. 736).

Согласно этому вычислению, один лейкоцит содержал бы через $2^1/_2$ часа после введения культуры лишь 10 бацилл, а на

* Чтобы облегчить приток жидкостей организма, я оставлял между соединенными пластинками большее пространство, чем в камерах Циглера и Гесса.

самом деле он поглотил их вдвое больше. Очевидно, один фагоцит может одновременно захватить целое скопление бацилл вместо того, чтобы пожирать их по одному; кроме того, 15 минут, определенные для этого Эммерихом и ди Маттеи, не имеют никакого реального обоснования.

В описанном мною опыте бациллы, находившиеся внутри клеток, были не изменены и окрашивались нормально (рис. 2—5); лишь незначительное число их носило признаки дегенерации (рис. 3, 6). Некоторые бациллы казались окрашенными дополнительной краской — везувином, но более тщательное изучение установило, что эти микробы расположены в толще лейкоцитов. Во всех экспериментах с пластинками, введенными подкожно, я получил однородные результаты, т. е. введенные бациллы в кратчайший срок были поглощены иммигрировавшими лейкоцитами, число которых пропорционально истекшему времени.

Контрольный опыт на восприимчивом кролике, которому были введены пластинки, показал, что лейкоциты также поглощали достаточное количество бацилл; это наблюдение вполне совпадает с фактами, установленными несколькими исследователями (Шютц, Шоттелиус, Пампукис), согласно которым белые кровяные шарики являются излюбленным местопребыванием бацилл у животных, чувствительных к краснухе свиней (свинки, голуби, кролики и т. п.). Разница между фагоцитарной реакцией у невосприимчивых кроликов и у животных, чувствительных к этой болезни, выявилась более или менее отчетливо лишь после длительного пребывания бацилл под кожей. Так, через 50 часов после введения пластинок невосприимчивому кролику можно было наблюдать дегенерацию бацилл (рис. 6—12): их контуры потеряли обычную четкость, первоначальная окраска не удерживалась, протоплазма становилась зернистой. Некоторые бациллы обесцвечивались по Граму и воспринимали дополнительную окраску везувином. Однако небольшое количество микробов оставалось неизменным, что подтверждается получением чистой культуры бацилл краснухи свиней при засеве бульона материалом с вынутых пластинок.

Согласно изложенному можно заключить, что наблюдавшееся частичное разрушение бацилл после 50-часового пребывания пластинок под кожей происходило внутри лейкоцитов. Я должен добавить, что некоторое количество более или менее разрушенных бацилл находилось и вне клеток. Но, как я уже указывал в моей работе по сибирской язве*, высушивание мазков неизбежно приводит к массовому разрушению лейкоцитов, часть которых может быть также уничтожена бациллами, захваченными в живом состоянии.

У животных, восприимчивых к краснухе свиней, и, в частности, у кроликов большинство введенных бацилл захватывается фагоцитами; однако они сохраняют нормальный вид и хорошо окрашиваются. Так, Шютц**, описывая результаты вскрытия кролика, погибшего от краснухи, отмечает наличие бацилл внутри круглых клеток (Rundzellen) и добавляет, что «некоторые из этих клеток были наполнены такой массой бацилл, что при слабом увеличении они представлялись как интенсивно окрашенные пятна». В процессе изучения мною краснухи свиней у животных, восприимчивых к этой болезни, я очень редко наблюдал дегенерацию захваченных бацилл. Так, например, я видел в мононуклеарном лейкоците (макрофаге) из крови голубя, погибшего от краснухи, наряду с большим количеством интенсивно окрашенных бацилл одну вакуолю (рис. 16 *v*), содержавшую несколько палочек, слабо окрашенных метиленовой синькой и в состоянии дегенерации.

Бухнер в цитированной выше статье по иммунитету (стр. 18) ссылается на эксперименты Войта, согласно которым бациллы краснухи погибают даже в крови восприимчивых животных. Эти наблюдения аналогичны таковым у Нутталя; но так как эти опыты с кровью произведены вне организма, они не могут объяснить механизм полученного иммунитета.

Впрочем, Эммерих и ди Маттеи показали, что посев крови невосприимчивых кроликов давал рост бацилл краснухи.

* Virchow's Archiw, т. CXIV, 1888, стр 480—482.

** Mitt. a. d. k. Gesundheitsamte, т. I, 1885, стр. 61.

Резюмируя все данные, изложенные в этой статье, я могу прежде всего сказать, что наличие бактерицидной жидкости в невосприимчивом организме, как это утверждают Эммерих и ди Маттеи, не подтвердилось моими исследованиями.

Не подтвердилось также исключительно быстрое разрушение бацилл, описанное этими же авторами.

С другой стороны, фагоциты, роль которых совершенно не учтена этими исследованиями, обнаружились как истинные агенты разрушения бацилл в организме невосприимчивых кроликов. Достаточно одного этого факта, чтобы понять значение этих клеток в механизме иммунитета. Кроме того, если считать, что результаты опытов в передней камере глаза и опытов с пластинками доказывают первенствующую роль подвижных * клеток, то значение фагоцитов станет еще очевиднее.

---

* Высокович в статье, опубликованной в этом номере «Annales» и в других статьях, пытается доказать, что лейкоциты не участвуют в разрушении микробов, а следовательно, не играют никакой роли в иммунитете и что только неподвижные клетки соединительной ткани выполняют эти функции. Затем он считает себя первым, указавшим на значение фагоцитарной деятельности неподвижных клеток и полагает, что я, описывая макрофаги после появления первой статьи Высоковича, только согласился с его теорией. Я считаю себя обязанным ответить ему в нескольких словах.

а) До настоящей статьи я сам и другие исследователи много раз отмечали роль лейкоцитов в разрушении микробов и в механизме иммунитета (Рибберт, Гесс, Любарш, Банти, Карг и др.).

б) В моих статьях, опубликованных в 1883 г. в сборнике Клауса[60] и «Biologisches Zentralblatt», а также в «Virchow's Archiv» в 1884 г., т. е. за три и два года до первой статьи Высоковича (весной 1886 г.), я настаивал уже на значении фагоцитов соединительной ткани и описал большие клетки, которые позднее были названы макрофагами.

в) Этот термин был введен для обозначения целого ряда фагоцитов (клетки пульпы селезенки, эндотелия, соединительной ткани, легочного эпителия). В моей работе по туберкулезу (Virchow's Archiv, июль 1888 г.) я особенно подчеркивал, что среди лейкоцитов крови имеется большое количество макрофагов, так что термины «лейкоцит» и «макрофаг» отнюдь не противопоставляются друг другу.

г) Если в процессе моих исследований мне приходилось менять свое мнение о фагоцитарной роли различных клеток, то только в том, что не-

Противниками фагоцитарной теории часто высказывалось мнение, что фагоциты могут поглощать только микробов, предварительно убитых или очень ослабленных экстрацеллюлярным воздействием жидкости. Для бацилл краснухи свиней это возражение не существенно, так как прочно установлено, что даже в организме восприимчивых животных очень вирулентные бациллы находятся внутри фагоцитов. Только в этом случае захваченные бациллы остаются живыми и сами разрушают захватившие их фагоциты; у иммунных кроликов наблюдаются обратные явления.

ПРИЛОЖЕНИЕ

I. Введение вируса под кожу невосприимчивых кроликов (после вакцинации)

№ опыта	Обозначения кроликов	Место введения	Срок взятия жидкости	Результаты посева жидкости
1	A	Ухо	4 часа	+
2	»	»	48 час.	+
2	»	»	4 дня	+
2	»	»	6 дней	+
2	B	»	20 час.	+
2	»	»	70 »	+
3	»	Спина	4 часа	+
4	»	»	26 час.	—
5	»	»	1 час 30 м.	+
6	»	Голова	17 час.	—
7	»	Нога	19 »	—
8	C	»	5 »	+
9	»	Ухо	24 часа	+
10	»	Спина	4 »	+
11	»	Ухо	19 час.	+
12	»	Нога	6 »	+
13	D	Ухо	6 ч. 40 м.	+
14	E	»	6 » 45 »	—
15	»	»	5 час.	+

подвижные соединительнотканные клетки лишь в редких случаях являются фагоцитами, а лейкоциты (микрофаги и макрофаги) являются таковыми в преобладающем количестве.

II. Введение вируса под кожу кроликов, обладающих естественной невосприимчивостью

№ опыта	Обозначения кроликов	Место введения	Срок взятия жидкости	Результаты посева жидкости
16	F	Ухо	24 часа	—
17	»	Нога	5 час.	—
18	»	Ухо	6 »	+
19	G	Нога	6 »	—
20	»	Ухо	6 »	+
21	»	Спина	2 часа	+

III. Введение под кожу первой вакцины свиной краснухи

№ опыта	Обозначения кроликов	Место введения	Срок взятия жидкости	Результаты посева жидкости
22	Свежий кролик	Ухо	20 час.	+
23	А — после введения первой и второй вакцины	»	4 часа	+
24	То же	»	19 час.	+
25	В — после одного введения . второй вакцины	»	24 часа	+
26	В — после введения двух доз первой вакцины, двух доз второй вакцины и четырех инъекций вируса	»	19 час.	+
27	С — после трех доз первой вакцины, одной дозы второй вакцины и пяти инъекций вируса	Спина	26 час.	—

IV. Введение в переднюю камеру глаза

№ опыта	Обозначения животных	Характеристика введенной культуры	Срок взятия жидкости из глаза	Результаты посева жидкости
28	Собака	Вирулентная культура	4 часа	+
29	»	»	23 »	+
30	»	»	32 »	+
31	Кролик H	Первая вакцина	20 час.	+
32	» G	»	42 часа	+
33	» K	»	55 час.	+
34	Кролик E после введения двух доз первой вакцины, двух доз второй и трех доз вирусов	»	22 часа	+
35	Кролик F после семи доз вируса	»	48 час.	—

Эмиль Ру был так любезен, что по моей просьбе поставил контрольный опыт, введя под кожу бедра невосприимчивого кролика несколько капель разведенной в воде крови голубя, погибшего от краснухи. Жидкость, взятая из места введения через 6 часов после инъекции, дала при посеве чистую культуру бациллы краснухи.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Все рисунки сделаны при помощи рисовальной призмы Нашэ и при увеличении с окуляром 4 и иммерсионным объективом 1/18 Цейсса.

Рис. 1. Три свободно лежащие бациллы и 6 захваченных полинуклеарным лейкоцитом.

a — одна бацилла в поперечном положении. Окраска: анилиновый генциан и везувин. Мазок сделан через час после введения системы пластинок под кожу невосприимчивому кролику.

Рис. 2. Один полинуклеарный лейкоцит, содержащий около 28 бацилл. Мазок взят с пластинки через 2 часа после введения ее под кожу другому невосприимчивому кролику. Бациллы, окрашенные в коричневый цвет, находятся в глубине клетки.

Рис. 3. Другой полинуклеарный лейкоцит из этого же материала, содержащий около 20 бацилл, из которых одна (*b*) находится в состоянии дегенерации.

Рис. 4 и 5. Два микрофага того же кролика с захваченными бациллами через $2^1/_2$ часа после начала опыта.

Рис. 6, 7, 8, 9, 10 и 11. Микрофаги того же кролика, наполненные бациллами в состоянии дегенерации через 50 часов после введения пластинок под кожу.

Рис. 12. Один макрофаг. Тот же опыт.

Рис. 13 и 14. Полинуклеарные лейкоциты из передней камеры глаза невосприимчивого кролика через 19 часов после введения первой вакцины.

Рис. 15. Другой микрофаг из того же опыта со слабо окрашенными бациллами.

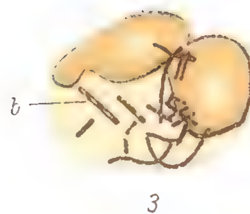
Окраска клеток на рис. 2—15 та же, что и на рис. 1.

Рис. 16. Лейкоцит крови голубя, погибшего от свиной краснухи. *v* — вакуоль, содержащая слабо окрашенных бацилл.



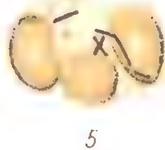
1

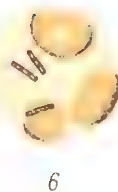

2



3


4


5


6


7

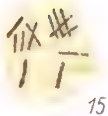

8

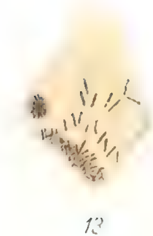

9


10


11


12


15


13


14



16



ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИММУНИТЕТУ

Сообщение второе

СИБИРСКАЯ ЯЗВА ГОЛУБЕЙ

В своих[61] исследованиях* я поставил себе задачей собрать как можно большее количество фактов, могущих осветить вопрос о невосприимчивости к инфекционным болезням. Трудности, связанные с работами такого рода, заставили меня ограничить рамки моих исследований и остановить внимание главным образом на биологической стороне вопроса.

Исходя из этого, я избрал для начала бацилл краснухи свиней в качестве примера микроба, которого всегда легко обнаружить в фагоцитах как восприимчивых, так и резистентных к нему животных. Это исследование дало мне возможность ответить на одно из основных возражений, выдвинутых Эммерихом и ди Маттеи против теории фагоцитов**. Эти авторы приписывали быстрое исчезновение бацилл, введенных под кожу невоспри-

---

* Ann. de l'Inst. Pasteur, 1889, N 3, стр. 289.

** После выхода в свет моей статьи Э. Ру еще раз любезно проверил один из основных выводов, опровергавший утверждения Эммериха и ди Маттеи о быстром исчезновении бацилл свиной краснухи из организма вакцинированных кроликов. Убедившись на контрольном животном в резистентности вакцинированного кролика, Ру ввел последнему несколько капель культуры бациллы краснухи свиней. В жидкости, извлеченной на месте инокуляции спустя 5 часов после заражения резистентного кролика, обнаружены еще живые бациллы, что было доказано посевом.

имчивым кроликам, влиянию антисептической секреции организма.

Предметом второго исследования я выбрал, наоборот, сибиреязвенную бактеридию, которую можно встретить только в виде исключения в фагоцитах и которая у многих видов животных наблюдается почти исключительно вне этих клеток. Вначале я ставил опыты на голубях, так как одно из главных возражений школы Баумгартена против теории фагоцитов основано на изучении сибирской язвы у этого животного.

Однако, прежде чем приступить к этим возражениям, необходимо привести вкратце данные о сибирской язве голубей.

I

Хотя многим исследователям (Омлер, Штраус, Перрончито, Китт, Чаплевский, Любарш) удалось привить сибирскую язву голубям, они тем не менее могли убедиться в том, что эта птица гораздо менее восприимчива к сибирской язве, чем большинство млекопитающих и мелких птиц. В опытах Китта* из 17 зараженных голубей погибло только два, в опытах Чаплевского пало два голубя из одиннадцати**. Поэтому эту птицу можно рассматривать как относительно невосприимчивую к бактеридии, в особенности в зрелом возрасте.

Стараясь объяснить причину этой невосприимчивости, Гесс*** нашел, что бактеридии, по большей части, поглощаются и уничтожаются лейкоцитами у голубей так же, как и в организмах других невосприимчивых к сибирской язве животных. Диаметрально противоположного взгляда придерживаются Баумгар-

* Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., 1886, стр. 92—98.

** Untersuchungen über die Immunität der Tauben gegen Milzbrand. Diss. Inaug. Königsberg, 1889, перепечатано в «Beiträge z. path. Anatomie der Ziegler», т. VII, стр. 47. См. критику этой работы в № 1 этих «Annales», 1890, стр. 35.

*** Virchow's Archiv, т. CIX, 1887, стр. 379—380.

тен * и его ученик Чаплевский. Согласно их мнению, бактеридии, введенные под кожу кроликам, погибают спустя 4 часа без какого-либо воздействия со стороны фагоцитов. Эти клетки в опытах Кенингсбергской лаборатории оказались совершенно неспособными поглотить хотя бы обрывки дегенерированных бактеридий, которые оставались свободными в отечной жидкости. Только у погибших от сибирской язвы голубей Чаплевский обнаружил внутриклеточных бактеридий на месте инъекции. Любарш ** подтвердил эти результаты, так как у одного невосприимчивого к сибирской язве голубя ему не удалось обнаружить фагоцитов на следующий день после заражения.

Согласно этим столь неблагоприятным для фагоцитарной теории данным, можно думать, что именно у кролика бактерицидное действие жидкостей организма проявляется особенно ясно.

Из экспериментов Нутталя*** видно, однако, что кровь голубей является средой, в которой бактеридии начинают развиваться уже через два с половиной часа после посева.

На основании исследований Эммлера и собственных опытов Китт приходит к заключению, что бактеридии, пассированные через организм голубя, значительно ослабляются и приобретают иногда свойства второй сибиреязвенной вакцины. Китт, однако, признает, что этот результат далеко не постоянен.

Исследования, проведенные ранее в лаборатории Пастера и сообщенные мне устно Ру, дали противоположные результаты. Они доказали, что бактеридия не только не ослабляется благодаря пассажам через голубей, но, нооборот, поразительно усиливается и в конце концов убивает кур, животных в высокой степени невосприимчивых в обычных условиях к сибирской язве.

---

* Zbl. f. klin. Med., 1888, N 29, стр. 516.

** Zbl. f. Bakteriol., т. VI, 1889, N 18, стр. 486.

*** Zeitschr. f. Hygiene, т. IV, 1888, стр. 378, табл. VII, N 12.

II

Мои опыты в общем подтвердили результаты, полученные моими предшественниками относительно слабой восприимчивости голубя к сибирской язве по сравнению с чувствительностью многих других видов. Но в то же время оказалось, что голуби, которые очень часто переносят подкожное или внутримышечное заражение обычным сибиреязвенным вирусом, погибают в большинстве случаев при введении того же вируса в переднюю камеру глаза или после инъекции под кожу или в мышцы вируса, пассированного через голубя.

Как было отмечено другими исследователями, восприимчивость голубя к сибирской язве уменьшается с возрастом; однако в некоторых случаях молодые голуби оказались резистентными даже к пассажному вирусу. Так, в моих экспериментах один молодой голубь оказался резистентным к подкожному заражению вирусом десятого пассажа, а другой — к вирусу двенадцатого пассажа, введенному в грудную мышцу.

Значение породы недостаточно выяснено моими опытами *. Я наблюдал, что голуби с ногами, покрытыми перьями, в общем одинаково восприимчивы к сибирской язве; все же некоторые детали могли легко ускользнуть от моего внимания.

Если голуби выживали после первой инокуляции, они оказывались гораздо более резистентными к последующим. Однако я могу отметить одно исключение из этого правила: голубь, выздоровевший после подкожного заражения сибиреязвенным вирусом, погиб от последующего введения обыкновенного вируса в переднюю камеру глаза.

В моих опытах из десяти голубей, зараженных вирусом, пять выжило и пять погибло от сибиреязвенной инфекции; из 26 голубей, зараженных пассажным вирусом, выжило только три, 23 голубя пало от сибирской язвы. Из этих данных видно,

---

* Я пользовался обыкновенными голубями, которых птицеводы называют голубями съедобными и которых можно найти на базарах.

что бактеридия, пассированная через организм голубя, не только не ослабляется, но ее вирулентность для особей того же вида возрастает. При просмотре таблицы (приложение I), в которой отмечены промежутки времени между заражением и смертью голубей, можно видеть, что длительность этого периода вообще различна и колеблется от 20 часов до 7 дней. Эти различия зависят и от возраста зараженных голубей, а также от причин, которые сейчас не могут быть установлены с точностью.

Заражая других чувствительных к сибирской язве животных, а именно морских свинок и кроликов, я убедился, что сибиреязвенный вирус после ряда пассажей через голубя становится более вирулентным и для этих млекопитающих. Так, взрослые свинки, зараженные кровью из сердца пассажных голубей, погибали вначале через 36 и 57 часов, а затем через 22 и 30 часов после заражения вирусом 9 и 12 пассажей (см. приложение II). У кроликов, восприимчивость которых к сибирской язве вообще не так велика, укорочение периода (уменьшение продолжительности) заболевания не так заметно.

Однако, несмотря на большой вес зараженных кроликов, ни один из них не жил дольше 58 часов после введения пассажного вируса. Результаты были бы совершенно другими, если бы вирус превращался в организме голубей во вторую вакцину, как это утверждал Китт.

Мои опыты подтверждают, таким образом, полученные ранее в лаборатории Пастера данные об усилении вируса, пассированного через голубей.

После того, что было сказано об относительной восприимчивости голубей к сибирской язве, не следует удивляться, что кровь этой птицы не является неподходящей средой для размножения бактеридий. Мы уже цитировали опыты Нутталя, который констатировал, что бактеридия растет в извлеченной из организма крови голубя. В этих исследованиях я пользовался водянистой влагой глаз невосприимчивых голубей, которую вводил в маленькие пробирочки или приготовлял из них висячие капли

на покровных стеклышках. В засеянной спорами бактеридий жидкости вырастала пышная культура, состоявшая из сплетенных в виде войлока нитей совершенно нормального вида и образующих большое количество спор. Я получил такой же результат с водянистой влагой из глаз резистентных голубей, у которых ранее введенный в переднюю камеру глаза сибиреязвенный вирус вызвал гипопион (скопление гноя в передней камере глаза). Когда бактеридии исчезли, т. е. спустя 4—5 дней после заражения в глаз, я извлек несколько капель экссудата, содержавшего значительное количество лейкоцитов. В небольшие пробирки с экссудатом или в висячие капли вирус был введен в виде ничтожных количеств сибиреязвенной крови, либо, в большинстве случаев, в виде маленьких кусочков шелковинки со спорами. Во всех этих опытах бактеридии развивались и давали иногда поразительно пышную культуру. Бациллы имели совершенно нормальный вид и образовывали большое количество спор.

Такой же результат был получен при посеве на экссудат ничтожного количества старой культуры первой сибиреязвенной вакцины. На следующий день после посева вся висячая капля была заполнена переплетенными нитями, хорошо окрашивающимися и имеющими все свойства первой вакцины.

Эти опыты показывают, что бактеридия легко развивается в передней камере глаза голубя, несмотря на то, что это животное обладает малой чувствительностью к сибирской язве. Я уже упоминал о том, что для голубей заражение в глаз опаснее подкожной инокуляции.

Вместо того, чтобы извлечь водянистую влагу из глаз и выращивать сибиреязвенную палочку вне организма, введем споры в переднюю камеру глаза здоровых невосприимчивых голубей, иммунитет которых был ранее проверен. В этих условиях можно наблюдать следующие явления. Спустя несколько часов споры прорастают, образуя совершенно нормальных бактеридий в виде палочек и иногда длинных нитей. Передняя камера мутнеет вследствие более или менее значительного наплыва

лейкоцитов, и бактеридии исчезают через различные промежутки времени, в зависимости от индивидуума. Иногда на следующий день после инокуляции можно отметить исчезновение большей части бактеридий; в других случаях заболевание длится дольше. Инокуляция сибиреязвенной крови в переднюю камеру глаза невосприимчивых голубей вызывает те же явления: в одном случае бактеридии сохранились в глазу живыми в течение шести дней.

Водянистая влага глаза резистентных голубей также является средой, пригодной для роста сибиреязвенной вакцины. Так, я убедился, что маленькая капля старой культуры первой сибиреязвенной вакцины *, введенная в здоровый глаз голубя, перенесшего ранее три инъекции сильного вируса, дает на следующий день после инокуляции пышный рост длинных нитей этой вакцины; эти нити, образовавшие даже большие сплетения, имели характерные для ослабленных нормальных бактеридий признаки (контуры, легкость окрашивания и т. д.).

Иногда удается даже наблюдать развитие бактеридий в передней камере глаза, уже раз перенесшего сибиреязвенную инокуляцию. Так, в одном опыте я ввел споры на кусочке шелковой нити в переднюю камеру невосприимчивого голубя, которому за два дня до этого была произведена инокуляция сибиреязвенными спорами в тот же глаз. Прежде чем ввести шелковинку, я убедился, что влага больного глаза слегка помутнела и содержала значительное количество лейкоцитов, но свободные бактеридии не были обнаружены. На следующий день после операции, исследуя извлеченную из глаза шелковинку, я увидел, что некоторое количество спор проросло и образовало бактеридий, состоящих из нескольких (до 6) сегментов. В другом аналогичном эксперименте я ввел кусочек шелковой нити пять дней спустя после первой инокуляции

* Примененная культура не содержала ни палочек, ни нитей нормального вида; в ней наблюдались исключительно инволюционные формы и споры.

в глаз в то время, когда бактеридии уже исчезли. Спустя 24 часа я наблюдал вновь выросших бактеридий, состоявших из семи сегментов. Эти бациллы окрашивались метиленовой синькой в темносиний цвет и казались совершенно нормальными. Тот же опыт, повторенный через месяц, дал отрицательный результат.

Если инокулированные под кожу или в грудную мышцу голуби не погибают, то результаты опыта совпадают с данными, полученными при заражении передней камеры глаза. Во многих случаях введение бактеридий вызывает заболевание, сопровождающееся значительным отеком на месте инъекции; в отечной жидкости бациллы сильно размножаются. Болезнь продолжается иногда восемь и более дней, но кончается выздоровлением, оставляя на месте инокуляции медленно отделяющийся струп.

Последующие инокуляции под кожу голубей, перенесших заражение сибирской язвой, не вызывают тяжелого заболевания. Тем не менее сибиреязвенные споры, введенные на шелковой нити, прорастают в большем или меньшем количестве. Эти результаты были получены после введения под кожу шелковинки в комочке стерильной ваты и рядом — такого же кусочка нити, не завернутой в вату. Эта предосторожность оказалась, впрочем, излишней, так как споры прорастали одинаково в обоих случаях, однако в первом количество бацилл иногда бывало значительно бо́льшим. Бактеридии имели свойственную им форму палочек или длинных нитей, составленных из сегментов (иногда до 20), и окрашивались метиленовой синькой в темносиний цвет.

В большинстве случаев невозможно было с достаточной уверенностью предвидеть исход заболевания. Для изучения судьбы введенных бактеридий я не жертвовал зараженными голубями, а выжидал естественного исхода болезни и оставлял выживших; для исследований я пользовался небольшими количествами экссудата, извлеченного из отека на месте инокуляции.

Немедленно после введения под кожу бактеридий (я преимущественно вводил кровь сибиреязвенных морских свинок)

развивается воспалительная реакция, которая проявляется в иммиграции лейкоцитов к месту инъекции. Уже спустя четыре часа после начала опыта я наблюдал появление лейкоцитов, из которых многие содержали одну или несколько (до 9 в одной клетке) захваченных бактеридий. Лейкоциты, проявившие свою фагоцитарную функцию, оказались микрофагами, т. е. белыми шариками со многими ядрами и протоплазмой, не окрашивающейся обычными анилиновыми красками. На окрашенных метиленовой синькой препаратах можно было ясно различить захваченных бактеридий, окрашенных в темносиний цвет, так же как и бо́льшая часть бацилл, свободно лежащих в капле извлеченной жидкости.

С течением времени лейкоцитарная реакция усиливается, и на месте инокуляции количество фагоцитов возрастает. Наряду с микрофагами появляются макрофаги (одноядерные фагоциты с протоплазмой, окрашивающейся метиленовой синькой), содержащие часто по нескольку окрашенных в темносиний цвет бактеридий.

Чем больше времени протекает от начала опыта, тем резче различие между явлениями, наблюдающимися у невосприимчивых и восприимчивых голубей. Иногда спустя 24—48 часов после заражения свободно лежащие бактеридии встречаются лишь изредка, бо́льшая же часть их заключена внутри фагоцитов — как макро-, так и микрофагов. Поглощенные бактеридии находятся в состоянии различной степени дегенерации. Палочковидная форма сохраняется долго, но содержимое бактеридий мало-помалу меняется и все труднее поддается окрашиванию: бациллы то окрашиваются равномерно бледно (рис. 9 *a*), то становятся зернистыми (рис. 9 *b*; рис. 11 *a*). Местами встречаются также свободные бактеридии; некоторые из них сохранили нормальный вид, другие находятся в состоянии более или менее выраженной дегенерации. В ряде опытов можно было установить, что последние находились ранее внутри клеток. Действительно, много фагоцитов, в особенности те, которые содержат наибольшее количество бацилл, легко разрываются

и освобождают свое содержимое вместе с бактеридиями, находящимися в различной степени дегенерации.

Разрыв клетки происходит не только при приготовлении препаратов, но, без сомнения, и в живом организме, на что указывают часто находящиеся в состоянии распада ядра фагоцитов, наполненных бациллами.

В одном из моих экспериментов, наблюдая экссудат голубя, извлеченный спустя три дня после инокуляции, я был настолько поражен большим количеством лопнувших лейкоцитов, освободивших много бактеридий, как нормальных, так и находящихся в состоянии дегенерации (рис. 8), что сделал следующую заметку в тетради: «Много макрофагов совершенно разрушено и бактеридии выходят наружу. Трудно найти более характерный пример борьбы между микробами и клетками...» На следующий день голубь был найден мертвым со всеми признаками тяжелой сибиреязвенной инфекции.

Излагая эти данные, я отнюдь не хочу утверждать, что в организме голубя все без исключения бактеридии, которые окрашиваются с трудом или представляют другие признаки дегенерации, непременно находились раньше внутри фагоцитов. В каждой культуре, даже молодой, и в организме животных наиболее чувствительных к действию микробов, можно найти бацилл с явными признаками смерти, причем нет возможности приписать их гибель какому-либо влиянию фагоцитов. Было бы поэтому неправильно утверждать, что бактеридии в организме голубя погибают исключительно благодаря действию фагоцитов.

У всех находящихся под моим наблюдением голубей на поле битвы всегда появлялись фагоциты обоих видов и поглощали бацилл в большем или меньшем количестве. Но у наиболее резистентных к действию бактеридий голубей или у выздоравливающих от инфекций бо́льшая часть бактеридий была захвачена фагоцитами, в то время как у животных со смертельно протекавшим заболеванием число внутриклеточных бактеридий было значительно меньше и часть их лежала вне клеток. Однако

в последнем случае в зараженной мышце фагоцитоз был резко выражен: большое количество макрофагов было заполнено жировыми каплями (образовавшимися из дегенерированных мышечных волокон), но они редко содержали захваченных бактеридий.

Введение бактеридий в переднюю камеру глаза сопровождается аналогичными явлениями. И здесь инфекция вызывает лейкоцитарную реакцию, сопровождающуюся резко выраженным фагоцитозом. Микрофаги и макрофаги проникают сюда в большом количестве и захватывают бактеридий (рис. 3 *D*), которые до этого успели размножиться и иногда принимали вид удлиненных нитей. Иногда можно наблюдать макрофаги, которые поглотили микрофаги, захватившие в свою очередь бактеридий (рис. 4 *A*). Некоторые фагоциты наполнены скоплением бацилл (рис. 1 *E a*); другие, лопнувшие, освобождают находившихся внутри бактеридий (рис. 1 *F*). Я должен упомянуть, как об очень характерном факте, о макрофагах, содержащих значительное количество бактеридий, расположенных более или менее параллельно большой оси клетки; последняя принимает в таких случаях веретенообразный вид (рис. 6). Иногда бактеридий так много в макрофаге, что ядро последнего можно отыскать с большим трудом. Клетки кажутся тогда скоплениями сибиреязвенных бацилл, как это и показалось Чаплевскому. Впрочем, на хорошо окрашенных препаратах легко установить клеточную природу этих «скоплений» и доказать присутствие единого ядра. После того как я в более чем сорока опытах наблюдал фагоцитоз у голубей, зараженных сибирской язвой, я вправе присоединиться к мнению Гесса против взглядов Чаплевского и Любарша и утверждать, что фагоцитоз, как правило, обнаруживается при этом заболевании. Отрицательные результаты, полученные последними авторами, указывают прежде всего на неудовлетворительность их наблюдений, что, возможно, зависит от примененных ими несовершенных методов исследования*.

* Я должен, кстати, отметить, что необходимо изменить методы исследований для того, чтобы добиться удовлетворительных результатов. Окрас-

Однако этого недостаточно, чтобы объяснить неудачу Чаплевского, потому что примененный им метод давал возможность обнаружить захваченных лейкоцитами на месте инокуляции бацилл у двух погибших от сибирской язвы голубей. Я могу подтвердить последнее утверждение моего противника. Но я должен прибавить, что фагоциты, содержащие бактеридий, находятся не только на месте инокуляции у павших от сибирской язвы голубей, но также и во внутренних органах. В противовес Чаплевскому, который видел в печени своего голубя только свободно лежащих бацилл, я утверждаю, что печень умерших от этой инфекции птиц, которых я наблюдал, изобиловала фагоцитами, содержавшими бактеридий. Речь идет не только о макрофагах печени, т. е. о клетках Купфера с заключенными в них бактеридиями, но и о настоящих эндотелиальных клетках сосудов печени. В селезенке тех же голубей бактеридии в большом количестве находились внутри клеток селезеночной пульпы, которые, как известно, обладают фагоцитарной способностью в высокой степени. Конечно, в обоих органах у погибших от сибирской язвы голубей всегда, наряду с внутриклеточными бактеридиями, находилось и значительное количество совершенно свободных бацилл.

III

Таким образом, жизнеспособность и вирулентность бактеридий, вызвавших смерть голубей, не подлежит сомнению. Необходимо было еще установить, какова судьба сибиреязвенных бацилл, введенных в организм выздоровевших или невосприимчивых птиц.

ка по Граму, прекрасная при изучении бактеридий вообще, часто оказывается недостаточной при изучении фагоцитоза, так как часто именно дегенерированные внутриклеточные бактеридии ускользают от наблюдения. Простая окраска метиленовой синькой дает в этих случаях прекрасные результаты

Для того чтобы получить точный ответ, я прежде всего посеял экссудат, извлеченный в разные периоды из инфекционного очага, в желатину, которую затем разливали на чашки. При помощи этого метода я мог убедиться, что время окончательной гибели введенных бактерий у разных голубей различно. В одном случае я получил отдельные колонии на пластинках спустя шесть дней после начала опыта; но это был самый длинный срок, когда я мог констатировать присутствие живых бактеридий. Чаще всего они погибали гораздо скорее, но, как правило, я получал культуры из экссудата, извлеченного спустя 24 часа после инокуляции.

В другом ряде опытов — на резистентных голубях — я вводил небольшие количества экссудата, извлеченного из глаза, в висячую каплю бульона, которую помещал в термостат. Спустя несколько часов я мог уже определить, были ли находившиеся в экссудате бактеридии живыми или нет. И здесь наблюдались колебания в зависимости от индивидуальности голубей. Много раз я наблюдал развитие бактеридий в капле бульона, засеянного экссудатом, извлеченным спустя восемь дней после инокуляции из глаза голубя, иммунитет которого был проверен много раз.

Я получил аналогичные результаты, оставляя в термостате капли экссудата без примеси бульона или какой-либо другой питательной среды. В виде примера приведу следующий опыт.

В декабре 1889 г. я ввел в здоровый глаз голубя (который ранее перенес три инокуляции сибиреязвенного вируса) каплю старой культуры первой сибиреязвенной вакцины, в которой не было уже нормальных палочек. На следующий день, через 20 часов после начала опыта, в капле извлеченного из глаза экссудата я обнаружил значительное количество нитей первой вакцины. Бо́льшая часть бактеридий лежала свободно, другие находились внутри лейкоцитов. В капле этого экссудата (без бульона), помещенной в термостат при 37°, можно было видеть на следующий день много удлиненных, совершенно нормальных нитей. Наоборот, в экссудате, извлеченном спустя 44 часа

из зараженного глаза, наблюдалось уже значительное количество иммигрировавших лейкоцитов; некоторые из них содержали бактеридий, в большинстве случаев дегенерированных. Свободные нити в экссудате не были обнаружены.

Таким образом, бактеридии первой вакцины, которые развиваются в организме совершенно резистентного к вирулентному вирусу голубя, продолжают расти в экссудате, извлеченном из глаза, между тем как в передней камере того же глаза они становятся жертвой фагоцитов.

Я много раз проверял вирулентность бактеридий, которые оставались в организме невосприимчивых голубей, и установил, что она сохраняется в течение довольно долгого времени. С этой целью извлеченный из организма экссудат вводился тут же под кожу морской свинке, или, чаще, после прибавления одной капли бульона оставлялся на несколько часов в термостате (при 30—35°). Эта предосторожность принималась не только для того, чтобы убедиться, живы ли бактеридии, но с целью увеличить число последних, прежде чем ввести их в организм кроликов или свинок. Не было оснований опасаться усиления вирулентности в бульоне, так как, по общему правилу, вирулентность, наоборот, скорее слабеет в культурах.

Приведем несколько примеров. В правый глаз голубя, который перенес четыре инокуляции сибиреязвенного вируса*, впрыскивают немного крови погибшей от сибирской язвы морской свинки и спустя 22, 70 и 120 часов извлекают несколько капель экссудата из передней камеры. Извлеченные капли экссудата смешиваются с небольшим количеством бульона и помещаются на несколько часов в термостат при 30°. Трем морским свинкам вводят по одной капле: животные погибают с характерными признаками сибирской язвы. Вирулентность, таким образом, сохранилась, несмотря на пребывание бактеридий в глазу

* Этот голубь ранее перенес три инокуляции под кожу спины и бедра вирулентным сибиреязвенным материалом и четвертую — тем же вирусом — в левый глаз.

невосприимчивого голубя в течение пяти дней. В другом опыте этот срок оказался несколько более продолжительным: морская свинка заболела сибирской язвой вследствие инокуляции одной колонии, выросшей на желатине после шестидневного пребывания бактеридий под кожей невосприимчивого голубя.

В третьем эксперименте большой кролик погиб от сибирской язвы после инокуляции одной капли экссудата, извлеченного спустя 22 часа после введения сибиреязвенной крови в глаз голубя, который перенес до этого четыре прививки *.

В том же опыте морской свинке была введена капля экссудата, извлеченного спустя 26 часов после прививки в глаз. Количество свободных бактеридий в этом экссудате уже значительно уменьшилось, и лейкоциты содержали скопления поглощенных бацилл. Морская свинка весом 486 г заболела сибирской язвой и погибла через 60 часов после заражения.

Из этих примеров явствует, что бактеридии сохраняют свою жизнеспособность в организме невосприимчивых голубей в течение одного или нескольких дней. Что же касается морфологических свойств, то я должен отметить, что в общем бактеридии из организма невосприимчивого голубя представляют те же изменения и особенности, что и бациллы в организме чувствительных к сибирской язве животных, в частности кроликов.

---

* История этого голубя очень интересна. Он был в первый раз заражен путем введения сибиреязвенной крови под кожу спины, перенес затем две прививки вирулентной культуры под кожу бедер и третью — в левый глаз. После вторичной прививки в тот же глаз введенные споры даже не проросли. Голубю, которого считали абсолютно резистентным, была введена в здоровый глаз небольшая капля крови сибиреязвенной свинки. Как обычно, появился экссудат в передней камере, но количество бацилл постепенно уменьшалось до их полного исчезновения. Через пятнадцать дней после последней прививки голубь пал от резкой кахексии. В зараженном глазу были найдены нормальные бактеридии наряду с инволюционными формами. В препаратах крови, легкого, селезенки (бледной) и одной почки я не обнаружил бактеридий; в препаратах другой почки было найдено небольшое количество бацилл. Посев из печени не дал роста, но из крови сердца и из почки были получены культуры.

Бактеридии, в особенности нормальные, легко окрашивались анилиновыми красками, но в препаратах можно было найти и бактеридий более или менее бледно окрашенных, более или менее широких и т. д. Из более чем пятнадцати опытов, поставленных на голубях, я только в двух случаях нашел инволюционные формы. В первый раз я наблюдал формы в виде спирали в глазу погибшего голубя, в крови и органах которого было много бактеридий. В другой раз я видел нити с колбовидными вздутиями в экссудате, извлеченном спустя пять дней после последней инокуляции в глаз голубя, история которого была приведена в примечании на предыдущей странице. В капле бульона эти нити вернулись к своему нормальному состоянию и росли в виде длинных нитей.

IV

Перейдем теперь к вопросу о состоянии, в котором бактеридии захватываются фагоцитами. Как я уже указал выше, фагоцитоз у голубей наблюдается с первых часов после введения сибиреязвенного вируса — явление, позволяющее сделать заключение, что лейкоциты поглощают живых бацилл. Вопрос о жизнеспособности внутриклеточных бактеридий вызвал много возражений, и недавно Флюгге* провозгласил тезис, согласно которому фагоциты способны захватывать только мертвых микробов. Правда, другие исследователи, как Петрушки** и Любарш***, защищали противоположное мнение. Первый из этих авторов допускает, в соответствии с утверждением Коха, что бактеридии, поглощенные лейкоцитами лягушки, размножаются внутри этих клеток в виде спиральных нитей. Этот взгляд основан не на непосредственных наблюдениях, но на основании утверждений a priori. В течение моих многолетних исследований по фагоцитозу у лягушек я наблюдал явле

* Grundrisse f. Hygiene, 1889, стр. 487.
** Zeitschr. f. Hygiene, т. VII, 1889, стр. 78.
*** Zbl. f. Bakteriol., т. VI, 1889, N 18, 19.

ния, противоположные тому, что утверждал Петрушки о росте бактеридий в живых лейкоцитах. Любарш допускал захват живых бактеридий, основываясь на различии, которое наблюдается при поглощении лейкоцитами живых и предварительно убитых микробов в организме лягушек и скатов.

В моих первых исследованиях по фагоцитозу я старался решить вопрос, который нас занимает. Так, мне удалось установить подвижность — признак жизни — бактеридий, захваченных фагоцитами асцидий, бипиннарий и лягушек*. Позже, в окраске старым раствором везувина я нашел метод, позволяющий отличить живых бацилл от мертвых, и мог, таким образом, доказать, что бактеридии захватываются живыми**.

Изучение фагоцитоза у голубей дает нам прямой способ убедиться в этом. С этой целью извлекают небольшую каплю экссудата, содержащую поглощенных лейкоцитами бактеридий; ее смешивают с каплей бульона и помещают приготовленную таким образом висячую каплю при подходящей температуре. Бульон убивает фагоцитов, не препятствуя росту бактеридий. Рассматривая под микроскопом клетки, содержащие бацилл, можно легко следить за ходом развития последних. При помощи этого столь же простого, сколь и демонстративного метода мне удалось установить у пяти голубей (из которых три пало от сибирской язвы), что фагоциты (как макро-, так и микрофаги) захватывают бактеридии живыми. Эти факты представлены на рис. 12 и 13, изображающих один и тот же микрофаг. Между первой и второй зарисовкой прошел один час, в течение которого две поглощенных бактеридии *a* и *b* дали рост в бульоне; третья бацилла (*c*), которая с самого начала преломляла свет сильнее, совершенно не удлинилась, что свидетельствует о ее смерти.

На рис. 14 и 15, изображающих другой макрофаг того же голубя, можно видеть дальнейшее развитие захваченной

* Arbeiten d. Zool. Inst. zu Wien, т. I, 1883, стр. 160, и Biol. Zbl., 1883, стр. 562.

** Ann. de l'Inst. Pasteur, 1887, стр. 325, и Virchow's Archiv, т. CXIV, 1888, стр. 482.

бактеридии. Макрофаг на рис. 15 был зарисован на 45 минут позже, чем на рис. 14. Рядом с фагоцитами, содержащими живых бактеридий, находятся другие, поглотившие мертвых. В виде примера можно привести клетку, изображенную на рис. 16 и 17, содержащую одну бактеридию, величина которой не изменилась в течение всего опыта. Часто, наоборот, фагоциты захватывают несколько бактеридий, которые в бульоне все увеличиваются в длину. Так, в макрофаге на рис. 18, 19, 20 обнаружены три бациллы, из которых одна (*b*, *c*), наиболее длинная, согнулась дугой. Во время наблюдения фиксированного в поле зрения фагоцита ножки дуги большой бациллы *b* и *c* отделились друг от друга (рис. 19) и каждая продолжала свое дальнейшее развитие (рис. 20). В то же время и две другие поглощенные бактеридии, без всякого сомнения, увеличились в длину.

Доказательством того, что микрофаги способны захватывать живых бактеридий, может служить клетка на рис. 21, 23, изображающая микрофаг, из которого с двух сторон выходит длинная нитевидная бацилла. Часть *a* отделилась на моих глазах во время наблюдения. Возражение, будто в этом случае свободная бацилла, прорастая, проникла в клетку, неприемлемо, так как бактеридии, развиваясь в висячих каплях, всегда раздвигают встречающиеся клетки и никогда не пробивают их.

Приведенные факты легко установить. Однако не следует думать, что это всегда удается сразу. Необходимы длительные наблюдения, и, конечно, легче получить отрицательный результат, т. е. не увидеть роста поглощенных бактеридий.

При дальнейшем изучении смешанного с бульоном экссудата в висячей капле приходится констатировать, что бо́льшая часть свободных бактеридий всегда находится в живом состоянии, в то время как большинство бацилл, находящихся внутри фагоцитов, мертво.

Из этого многократно отмеченного факта можно сделать вывод, что фагоциты способны убить бактеридий, захваченных в живом состоянии.

Для того чтобы выяснить вопрос, способны ли фагоциты захватывать не только живых, но и вирулентных бактеридий, я предпринял ряд опытов, в которых делал прививки культурами, полученными выращиванием фагоцитированных бактеридий. С этой целью я извлекал каплю экссудата спустя 22 часа после заражения в глаз сибиреязвенной кровью голубя, перенесшего ранее четыре прививки. После трехчасового пребывания в термостате при 30° висячей капли экссудата, смешанного с бульоном, в ней можно было обнаружить прорастающих в некоторых фагоцитах бактеридий.

С помощью моего сотрудника Хавкина три таких фагоцита были изолированы* и перенесены в три капли бульона. Наблюдая их час за часом, я следил за последующим развитием поглощенных бактеридий и убедился, что, кроме них, других микроорганизмов в висячих каплях не было. Одна из этих бактеридий, которую мы обозначали буквой А, изображена на рис. 24. Она была захвачена микрофагом с двойным ядром и проросла с одного конца. Внутриклеточное расположение бациллы не подлежало сомнению: и в самом деле, при переносе клетки в другие капли бульона ее положение менялось много раз, однако положение бациллы по отношению к ней оставалось неизменным. Это доказывает, что бактерия не лежала на поверхности фагоцита, но находилась внутри последнего. Через восемь часов в висячей капле получилась небольшая культура бактеридии А, состоящая из сплетенных нитей. Эта культура была перенесена в колбу с телячьим бульоном. На следующее утро довольно обильная чистая культура состояла из коротких палочек, сначала образовавших в бульоне муть, а затем оседавших на дно.

---

* Изолировать содержащий бактеридий фагоцит — задача весьма нелегкая, требующая очень большого терпения. Эту операцию можно проделать под микроскопом, используя тоненькие стеклянные трубочки[62]. Подобный метод применяют зоологи при изолировании под микроскопом инфузорий. В этих кропотливых опытах мне с большим умением и искусством помогал Хавкин.

Этой разводкой были заражены белая мышь, молодая морская свинка и два взрослых кролика.

Мышь пала через 20 часов, а морская свинка через 24 часа после заражения. Один из кроликов погиб спустя четыре дня, а другой — менее чем через три дня. Все животные погибли с характерными признаками сибирской язвы (бактеридии в крови и органах, гипертрофия селезенки, подкожные экссудаты у кроликов и свинки).

Изолированный микрофаг, который мы обозначим буквой Б, был обнаружен с двумя захваченными, уже начинавшими удлиняться бактеридиями (рис. 25); этот микрофаг был перенесен в висячую каплю бульона; бактеридии продолжали развиваться, сохраняя постоянно связь с поглотившим их фагоцитом (рис. 26); от одной из бактеридий отделилась бацилла (рис. 26 *а*), которая была удалена для того, чтобы оставить только двух бактеридий, связанных с клеткой. Наблюдение за их последующим развитием продолжалось в течение нескольких часов подряд (рис. 27, 28, 29), что дало возможность убедиться в полном отсутствии каких-либо других бактеридий в висячей капле. Спустя восемь часов образовалась одна маленькая колония, которая и была перенесена в колбу с бульоном. На следующий день эта культура, по виду не отличавшаяся от культуры бациллы А, была привита одной молодой и одной взрослой морской свинке и двум взрослым кроликам. Молодая свинка пала через 24 часа, взрослая—через $35^1/_2$ часов и один кролик — спустя 82 часа после заражения. У этих трех животных отмечены подкожные экссудаты, характерные селезенки и большое количество бактеридий. Второй кролик погиб через 93 часа от случайной септицемии.

Третий изолированный фагоцит содержал бактеридию, которая, прорастая, вышла двумя концами из клетки. Последняя, которую мы отметили буквой В, напоминала фагоцит, изображенный на рис. 21. С ней было поступлено, как с предыдущим. Полученной культурой были заражены две морские свинки и два взрослых кролика. Первая свинка погибла через 34 часа,

вторая — через 93 и один кролик — через 101 час после заражения. Все пали от сибирской язвы. Второй кролик выжил; выздоровление этого животного не указывает на уменьшение вирулентности, так как исходный вирус, убивший свинку (кровью которой был заражен голубь) через 36 часов и одного кролика в три дня, не заразил сибирской язвой другого кролика. Во всяком случае, смертность животных, зараженных культурами, полученными от бактеридий A и B, в достаточной степени доказывает, что по крайней мере в этих случаях вирулентность поглощенных бактеридий не была ослаблена. Ввиду того что сибиреязвенный вирус усиливается в организме голубей, количество внутриклеточных бактеридий очень значительно даже в организме погибших от сибирской язвы птиц. Это усиление вирулентности бактеридий можно рассматривать как реакцию против действия фагоцитов. Факт усиления бактеридий в организме голубей доказывает, однако, что эта среда не является неблагоприятной для образования сибиреязвенных токсинов: факт этот также противоречит гипотезе, что фагоциты находят в организме голубей только бактерий, неспособных выделять свой яд.

Из предшествующего видно: 1) что иммунитет голубей к сибирской язве только относительный; 2) что бактеридии могут жить и размножаться в организме голубей и его соках; 3) что количество мертвых внеклеточных бактеридий гораздо меньше числа мертвых внутриклеточных; 4) что фагоциты двух видов обладают способностью поглощать живых и вирулентных бактеридий и, наконец, 5) что сибиреязвенный вирус усиливается в организме голубей.

Рассматривая результаты этих исследований в целом, нельзя не отметить важную роль фагоцитов в борьбе организма голубей против инвазии бактеридий.

Мне часто приписывали мысль, что я, доказывая существование фагоцитоза, отрицал все другие влияния, способствующие освобождению организма от наводняющих его микробов. Я всегда протестовал против этого утверждения и еще раз

повторяю, что роль фагоцитов при инфекционных заболеваниях вообще и при сибирской язве голубей, в частности, очень важна, но это отнюдь не значит, что в один прекрасный день не будет обнаружено другое влияние, помогающее фагоцитам в их борьбе, но которое пока не обнаруживается нашими исследованиями[63].

ПРИЛОЖЕНИЕ I

Таблица серии пассажей через голубей

№ пассажей	Время, истекшее между инокуляцией и смертью	Выживание
1	4 дня	—
2	4 »	—
3	3 »	—
4	40 час.	—
5	Менее 3 дней	—
6	44 часа	—
7	44 »	—
8*	44 »	—
9	46 час.	—
10	Почти 7 дней	—
10	Менее 3 дней	—
10	—	+
11	Менее 45 час.	—
12	50 час.	—
12**	—	+
13	$6^1/_2$ дней	—
13	4 дня	—
14	$3^1/_2$ »	—
15	$3^1/_2$ »	—
16	Менее 44 час.	—
Итого: 20 голубей	18 погибших	2 выживших

* Тот же голубь был заражен кровью морской свинки, павшей после заражения кровью голубя 7-го пассажа.

** Этот голубь был заражен кровью кролика, погибшего после заражения кровью голубя 11-го пассажа.

Изучение сибирской язвы голубей было предпринято главным образом под впечатлением возражений Чаплевского. Как видно из изложенного в этом сообщении, основные положения этих возражений не могут быть приняты, что позволяет нам не останавливаться на их подробной критике.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

Таблица результатов заражения свинок кровью сердца пассажных голубей

№ пассажей	Время между инокуляцией и смертью	Вес павших свинок (в г)
1	48 час.	—
2	40 »	—
6	31 час	487
7	40 час.	444
9	28 ч. 20 м.	362
10	22 ч. 20 м.	422
11	29 ч. 40 м.	532

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Контуры всех рисунков зарисованы с помощью рисовального аппарата Нашэ.

Таблица I

Рис. 1. Препарат экссудата, извлеченного спустя 21 час после введения одной капли сибиреязвенной крови в глаз невосприимчивого голубя. Окраска метиленовой синькой (водный раствор). Увеличение: окуляр 3, система 1/18 Цейсса. *A* — свободная бактеридия; *B* — макрофаг без бактеридий, но содержащий три гранулы пигмента; *C* — лейкоцит, наполненный бактеридиями; *D* — макрофаг, содержащий несколько захваченных бацилл; *E* —лейкоцит, содержащий целое скопление бактеридий; *F* — лопнувший микрофаг, из которого выпали бациллы; *G* — свободная бацилла, окруженная своей капсулой; *H* — две дегенерированные, соприкасающиеся одна с другой бактеридии.

Рис. 2. Препарат экссудата из глаза того же голубя в смеси с бульоном после нескольких часов пребывания в термостате. Окраска и увеличение те же, что и на рис. 1. *A* — удлиненная бактеридия рядом с лейкоцитом, содержащим мертвую сибиреязвенную палочку; *B* — другой дегенерированный лейкоцит, содержащий двух погибших бацилл; *C* — удлиненная бактеридия; *D* — бактеридия, прорастающая внутри макрофага.

Рис. 3. Макрофаги из препарата мышцы голубя, павшего от сибирской язвы. Окраска пикрокармином и генцианвиолетом по Граму. Увеличение то же. *A* — макрофаг, наполненный окрашенными бациллами; *B* — другой, содержащий бледно окрашенных бактеридий.

Рис. 4. Фагоциты, содержащие бактеридий из экссудата глаза невосприимчивого голубя, спустя 19 часов после инокуляции. Окраска и увеличение те же. *A* — макрофаг с захваченным микрофагом и бациллой; *n* — ядро макрофага; *a* — микрофаг; под макрофагом наполненный бациллами микрофаг; *B* — макрофаг с 8 поглощенными бактеридиями; *a* — бледные бациллы; *c* — микрофаг, содержащий двух бацилл.

Рис. 5. Препарат экссудата из глаза голубя 11-го пассажа спустя 27 часов после инокуляции. Окраска и увеличение те же. *A* — микрофаг с тремя бациллами, из которых две бледно окрасились (а); *B* — другой микрофаг, содержащий бациллу; *C* — микрофаг с одной — темно и другой — бледно окрашенными бациллами; *D* и *E* — свободные бактеридии.

Рис. 6. Макрофаг из экссудата глаза невосприимчивого голубя. Окраска метиленовой синькой. Увеличение то же.

Рис. 7. Микрофаг другого голубя. Экссудат, извлеченный из глаза спустя 72 часа после инокуляции. *a* — мертвые бациллы. Окраска и увеличение те же.

Рис. 8. Лопнувший макрофаг голубя. Экссудат из глаза через три дня после инокуляции. *n* — ядро микрофага; *a* — дегенерированные бациллы. Окраска и увеличение те же.

Рис. 9. Макрофаг рефрактерного голубя из подкожного экссудата через 46 часов после инокуляции. *a*—дегенерированные бациллы. Окраска и увеличение те же.

Рис. 10, 11. Два микрофага того же голубя. *a* — дегенерированные бациллы. Окраска и увеличение те же.

Таблица II

Все рисунки зарисованы с натуры

Рис. 12. Макрофаг из экссудата, извлеченного из глаза голубя через три дня после инокуляции и смешанного с бульоном; *a*, *b*, *c* — три захваченные бактеридии. Увеличение: окуляр 4, система Цейсса.

Рис. 13. Тот же микрофаг через час. Увеличение то же.

Рис. 14. Другой микрофаг того же происхождения. Увеличение то же.

Рис. 15. Тот же фагоцит через $^3/_4$ часа. Увеличение то же.

Рис. 16. Фагоцит, содержащий мертвую бациллу. Экссудат из глаза голубя, извлеченный через 5 дней после инокуляции, смешанный с бульоном и помещенный в термостат при 30°. Увеличение: окуляр 2, система 1/18 Цейсса.

Рис. 17. Тот же фагоцит спустя 20 мин. Увеличение то же.

Рис. 18. Макрофаг того же голубя. Увеличение: окуляр 4, система D.

Рис. 19. Тот же макрофаг спустя 5 мин.; *a*, *b*, *c*, *d* — поглощенные бактеридии. Увеличение: окуляр 2, система 1/18 Цейсса.

Рис. 20. Тот же фагоцит через 20 мин. Увеличение то же.

Рис. 21. Микрофаг того же голубя с бактеридией в виде нити.
a — часть, которая отделилась во время наблюдения. Увеличение: окуляр 3, система D.

Рис. 22. Тот же микрофаг спустя 15 мин. Увеличение то же.

Рис. 23. Тот же микрофаг — еще через 15 мин. Увеличение то же.

Рис. 24. Микрофаг с бактеридией из экссудата глаза голубя, перенесшего ранее четыре прививки. Увеличение: окуляр 3, система F.

Рис. 25. Другой фагоцит того же происхождения.

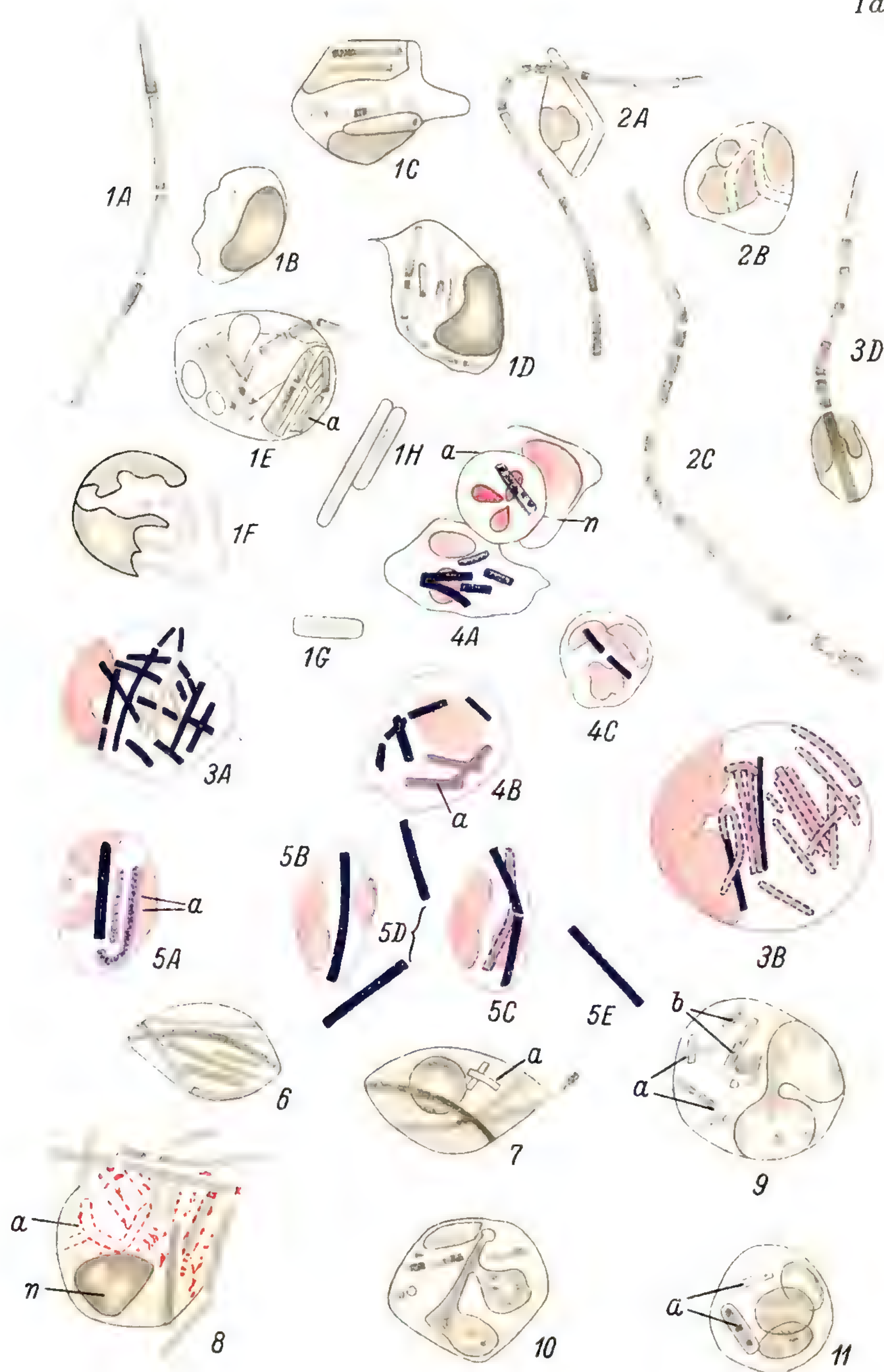
Рис. 26. Тот же фагоцит с двумя бактеридиями часом позже.
a — отделившаяся бацилла.

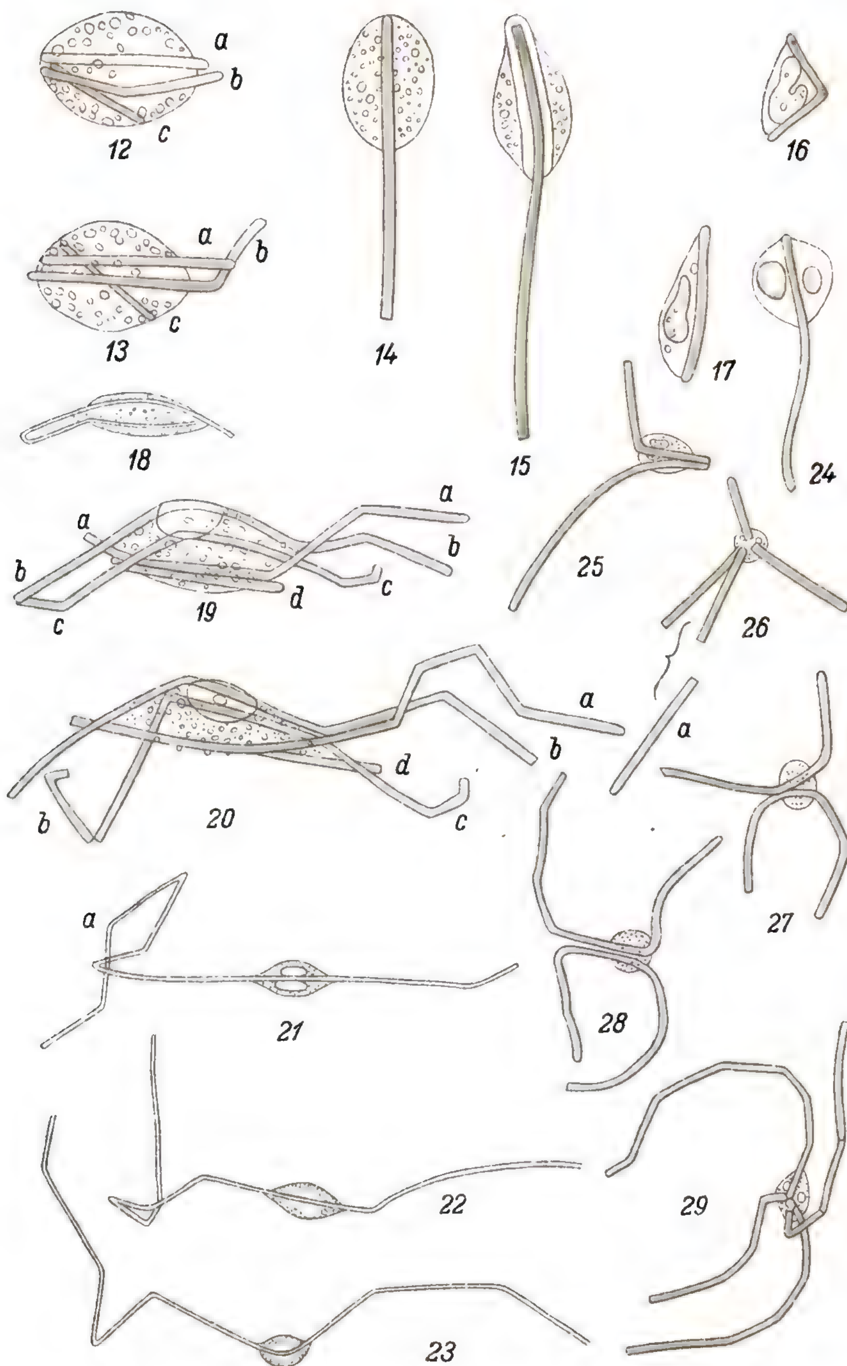
Рис. 27. Тот же фагоцит спустя 50 мин.

Рис. 28. Тот же фагоцит через 55 мин. после предыдущей (рис. 27) стадии.

Рис. 29. Тот же фагоцит через 1 ч. 15 м.

Рис. 25—29 зарисованы при увеличении: окуляр 5, система F.


1A
1B
1C
1D
1E
a
1F
1G
1H
a
n
2A
2B
2C
3D
3A
4A
4B
a
4C
3B
5A
a
5B
5D
5C
5E
6
7
a
b
a
9
8
a
n
10
11
a


a
b
c
12
a
b
c
13
14
15
16
17
24
18
a
b
19
d
c
a
b
c
25
26
a
b
20
d
c
b
a
b
27
a
21
28
22
29
23



ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИММУНИТЕТУ

Сообщение третье

СИБИРСКАЯ ЯЗВА БЕЛЫХ КРЫС

I

Сибирская[64] язва крыс, не представляющая никакого практического интереса, приобрела особое значение в изучении иммунитета.

Необычная восприимчивость белой крысы к сибирской язве рассматривалась прежде, правда, ошибочно, как доказательство того, что эта инфекция является заболеванием, не вызывающим иммунитета после первого контакта с ней организма.

В последние годы много занимались иммунитетом белых крыс к сибирской язве и черпали отсюда аргументы против фагоцитарной теории; делались также попытки дать научное объяснение невосприимчивости этого животного к сибирской язве.

Легко понять поэтому, что я счел себя обязанным включить изучение сибирской язвы белых крыс в круг моих исследований по иммунитету.

Представим сначала резюме современного состояния наших знаний о заболевании, которое нас интересует.

После того как многими исследователями было установлено, что восприимчивость белых крыс к сибирской язве далеко не так постоянна, как чувствительность к этой инфекции

мышей, морских свинок, кроликов и баранов, Леффлер* с особым рвением принялся за изучение этого вопроса.

Он установил, что бóльшая часть белых крыс резистентна к первому заражению сибирской язвой, так как из 52 находившихся под наблюдением крыс заболели только 22. Однако 30 других не только не приобрели иммунитета после первой инъекции, но погибли в результате последующих прививок вируса.

Некоторое количество животных заболело сибирской язвой после четырех и даже шести предшествовавших инокуляций.

Наряду с этим замечательным явлением Леффлер отметил и другие, относящиеся непосредственно к бактериям.

Во внутренних органах белых крыс, погибших от сибирской язвы, в особенности у животных, павших долгое время спустя после заражения, бациллы не окрашивались совершенно или окраску воспринимала только часть бацилл, другая же часть оставалась неокрашенной.

Леффлер приписывает это состояние гибели бактеридий внутри органов крысы, в частности в селезенке**.

Фезер пытался объяснить относительную невосприимчивость белых крыс влиянием пищевого режима. Он утверждал***, что крысы, которых кормили мясом, лучше переносили заболевание сибирской язвой, чем животные, получавшие растительную пищу. Штраус**** доказал неправильность этого взгляда, так как ему удалось заразить сибирской язвой крыс, получавших исключительно мясную пищу[65].

В своей первой работе об отношении бактеридий***** к фагоцитам я упоминал о том, что лейкоциты белых крыс обладают

* Zur Immunitätsfrage. Mitt. a. d. k. Gesundheitsamte, т. I. 1881, стр. 162.

** Mitt. a. d. k. Gesundheitsamte, т. I, 1881, стр. 160 Кох дал в том же томе «Mitteilungen» две фотографии этих бактерий (табл. 11).

*** Цитировано Киттом в «Deutsche Zeitschr. f. Tiermed.», 1886, стр. 85.

**** Le charbon, 1887, стр. 163.

***** Virchow's Archiv, т. XCVII, 1884, стр. 516.

способностью поглощать сибиреязвенные палочки в большей степени, чем лейкоциты кроликов и морских свинок, животных, более чувствительных к сибирской язве, чем крысы. Это наблюдение было позднее подтверждено Гессом*, который также нашел более выраженный фагоцитоз у белых крыс и отметил, что у погибших от сибирской язвы крыс большое количество бактеридий поглощено фагоцитами селезенки и печени.

Казалось бы, согласно этим данным, существует тесная связь между относительной невосприимчивостью белых крыс к сибирской язве и ясно выраженным фагоцитозом у этих животных. Однако в течение последних трех лет был опубликован ряд работ, находящихся в прямом противоречии с этими взглядами.

Основываясь главным образом на изучении сибирской язвы у белых крыс, Кристмас-Диркинг-Гольмфельд** первый высказался против профилактического значения фагоцитов. Прививкой ослабленного вируса он вызвал нагноение на месте введения и в то же время установил, что клетки только в виде исключения захватывали бактеридий. Бо́льшая часть микробов находилась вне фагоцитов: некоторые из них — в состоянии явной дегенерации, другие — погибли. Кристмас делает отсюда заключение, что бациллы погибли под влиянием гнойной жидкости, без содействия лейкоцитов.

Эти выводы нашли подтверждение в его опытах над содержащим бациллы гноем. В помещенных в термостат при 37° С пробирках с гнойной жидкостью бактеридии погибали в течение 1—3 дней. Критикуя эту работу***, я утверждал, что у белых крыс обычно наблюдается большое количество лейкоцитов, захвативших бактеридий, но в то же время я признавал, что у этих животных фагоцитоз обычно менее выражен, чем у вакци-

* Virchow's Archiv, т. CIX, 1887, стр. 384.

** Fagocytoсe og. Immunited в «Nord. med. Archiv», т. XIX, 1887, N 4. Fortschr. d. Medizin, т. V, 1887, стр. 401.

*** Fortschr. d. Medizin, т. V, 1887, стр. 541

нированных кроликов. Кристмас* в своем возражении подтверждает результаты, приведенные в его первой статье.

В опубликованном в 1888 г. исследовании о сибирской язве крыс Беринг**, не входя в обсуждение фагоцитоза и его роли в иммунитете, рассматривает последний с совершенно новой точки зрения.

По мнению Беринга, мы оба, и Кристмас, и я, неправы. Несмотря на поглощение некоторого числа бактеридий лейкоцитами, невосприимчивость белых крыс к сибирской язве не обусловлена ни фагоцитозом, ни действием гнойной жидкости. Иммунитет является исключительно следствием щелочности крови, препятствующей развитию бактеридий.

По Берингу, белая крыса занимает первое место среди теплокровных животных, мало чувствительных к сибиреязвенной бацилле.

«Старые белые крысы обладают почти абсолютным иммунитетом к сибирской язве». Введение больших доз вирулентных бацилл не вызывает у них, согласно Берингу, ни местных реакций, ни каких-либо общих явлений. Сообразно с этими результатами сыворотка белых крыс, засеянная сибиреязвенными спорами или бациллами, остается совершенно стерильной именно благодаря своей повышенной щелочности. Это предохраняющее свойство крови крыс нельзя приписать определенным щелочам; повидимому, оно зависит от какого-нибудь еще не установленного органического основания. Введением разведенных кислот живым крысам Берингу удалось изменить свойства крови таким образом, что последняя стала средой, благоприятной для развития бактеридий. По мнению Беринга, иммунитет белой крысы обусловлен исключительно химическими причинами без какого-либо содействия со стороны фагоцитов. Это мнение разделяет Лео***, который считает белую крысу животным, совершен-

* Fortschr. d. Medizin, т. V, 1887, стр. 588.
** Zbl. f. klin. Med., 1888, N 38, стр. 681.
*** Zeitschr. f. Hygiene, т. VII. 1889, стр. 509.

но невосприимчивым к сибирской язве. Этот иммунитет сохраняется даже после введения флоридзина, вещества, которое угнетает иммунитет мыши к сапу.

Еще до появления последней статьи Франк* опубликовал пространное исследование об исчезновении сибиреязвенных бацилл в организме животных, в частности белых крыс. Что же касается чувствительности этих животных к сибирской язве, то, по утверждению Франка, из 22 привитых взрослых крыс погибла только одна. Остальные, впрочем, оказались не совсем невосприимчивыми, так как у всех наблюдались ясно выраженные местные поражения, которые закончились во всех без исключения случаях полным выздоровлением. Изучение процесса выздоравливания привело Франка к заключению, что бактеридии через некоторое время погибают на месте введения без какого-либо содействия со стороны фагоцитов. Он наблюдал возникновение дегенеративных явлений у бактеридий, но ему ни разу не удалось с уверенностью «установить присутствие хотя бы одной бациллы внутри лейкоцита». Фагоцитоз не имеет никакого отношения к выздоровлению крыс. Это объясняется, полагает Франк, значительной толщиной кожи и плотным строением подкожной клетчатки белых крыс. В этих условиях бациллы, лишенные возможности проникать глубже, остаются на месте и разрушаются под воздействием продуктов своей жизнедеятельности. Лейкоциты животного направляются беспрепятственно к месту прививки; не играя роли фагоцитов, они образуют плотный барьер, который еще более мешает распространению бактеридий и тем самым способствует их разрушению веществами, которые они сами же выделяют.

Любарш**, который признает обоснованными возражения Франка против фагоцитарной теории, нашел со своей стороны, что белые крысы не только не обладают абсолютной резистент-

---

* Zbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkunde, т. IV, 1888, № 23, 24. См. анализ этой работы, а также работы Беринга в «Annales», 1889, стр. 39.

** Zbl. f. Bakteriol., т. VI, 1889, N 18, 19.

ностью к сибирской язве, как полагает Беринг, но, наоборот, очень восприимчивы к этому заболеванию.

В опытах Шаррена и Роже * крысы умирали после заражения вирулентным сибиреязвенным вирусом (кроме тех случаев, когда количество вируса не превышало одной капли); они погибали даже после введения 14 капель второй вакцины.

Крысы, доведенные до утомления, оказались гораздо более восприимчивыми: смертельный исход наблюдался после введения 12 капель второй вакцины.

Из этого краткого исторического обзора видно, что вопрос о сибирской язве белых крыс еще далек от разрешения. Одни считают, что эти животные безусловно невосприимчивы к сибирской язве; другие полагают, что они заражаются, но обязательно выздоравливают, третьи, наконец, уверены, что белая крыса чрезвычайно чувствительна к сибиреязвенному бациллу.

Что же касается мнений, которые приводятся для объяснения большей или меньшей сопротивляемости белой крысы, то они также разноречивы. Некоторые приписывают относительную резистентность крыс роли фагоцитов, другие — щелочности их крови или плотности кожного покрова.

Для того, чтобы разобраться в этих противоречиях, нужно было повторить опыты, пользуясь, поскольку возможно, наиболее резистентными белыми крысами. Убедившись, что крысы, которых я мог получить в России или в Париже, восприимчивы к сибирской язве, я стал экспериментировать на белых крысах из Цюриха, которые были мне любезно предоставлены Клебсом. Но так как и эти крысы не обладали достаточной сопротивляемостью, я воспользовался любезностью X. Френкеля, предложившего прислать их из Берлина. Однако ввиду того, что большинство крыс Берлинского гигиенического института умирало от сибирской язвы, Френкель обратился в Бонн (где были поставлены опыты Беринга); но и здесь результаты поисков оказались неудовлетворительными. Наконец, после

* Comptes rendus de la Soc. Biol., 24 января 1890 г. N 3, стр. 35.

ряда бесплодных попыток Френкелю удалось приобрести белых крыс, из которых несколько особей оказалось невосприимчивыми. На восьми крысах этой категории и на животных, полученных из других источников, были поставлены опыты, описанные в этой работе. Прежде чем изложить результаты последней, я спешу выразить мою глубокую благодарность профессорам Клебсу и Френкелю, оказавшим мне содействие.

II

В первую очередь следовало выяснить, являются ли белые крысы действительно невосприимчивыми к сибирской язве, и в этом случае установить длительность этого иммунитета. Отметим тотчас же, что в этом вопросе мы всецело на стороне Леффлера и Штрауса.

Взрослые белые крысы часто резистентны к первому заражению неослабленным сибиреязвенным вирусом, но вместо того, чтобы приобрести прочный и длительный иммунитет, они в большинстве случаев погибают в результате последующих инокуляций. Из восьми крыс, присланных Френкелем из Берлина, шесть погибло от сибирской язвы, седьмая, самка, умерла от послеродового перитонита, восьмая была убита с целью изучения явлений, сопровождающих выздоровление. Из первых шести животных одна крыса погибла после первой и другая — после третьей прививки обычного вируса; четыре крысы пали после второй инъекции. Погибшая от перитонита самка выдержала четыре прививки. У взрослых крыс, полученных из других источников, мы часто наблюдали те же явления, и только крысы, полученные из Киева, все погибли после введения обычного вируса.

Молодые белые крысы гораздо чувствительнее старых к сибирской язве. Я в этом убедился, работая с белыми крысами в возрасте от 37 до 60 дней. Это было потомство от полученной из Берлина самки, которая родила 11 дней спустя после заражения кровью сибиреязвенного животного. Самка

выздоровела, но все крысята без исключения погибли после первой подкожной прививки. Пассируя вирус от крысы к крысе, я получил сибиреязвенную культуру, которая быстро убивала очень старых крыс (в течение 3—6 дней). Факт усиления вируса, пассированного через организм крысы, был подтвержден ускоренной гибелью многих животных (морских свинок и кроликов), зараженных этим вирусом.

Я не могу поэтому согласиться с мнением Беринга относительно безусловного и длительного иммунитета белой крысы к сибирской язве. Этой разновидности, вообще отличающейся большей резистентностью, чем другие виды, которыми пользуются в лабораториях, свойственна еще одна особенность: предшествовавшие прививки сибиреязвенного вируса не предохраняют или очень мало защищают ее от последующего заражения сибирской язвой.

Как было сказано выше, Беринг, основываясь на неудачных посевах бактеридий на сыворотку, полученную из крови взрослых белых крыс, допускает, как общее правило, что сибиреязвенная бацилла не может развиваться в организме белых крыс. Этот мнимый иммунитет сводится, по его мнению, исключительно к стерилизующему действию сыворотки. Однако из собственных исследований Беринга вытекает, что безуспешные посевы на сыворотку крови совершенно не доказывают ни невозможности развития бактеридий в организме животного, ни иммунитета этого последнего. Сам Беринг * был поражен скудным ростом сибиреязвенной палочки или полным отсутствием его в сыворотке крови нескольких кроликов, животных, которые далеко не резистентны к сибирской язве.

Мои опыты показали, что весьма рискованно делать заключения о том, что происходит в самом организме на основании результатов, полученных с извлеченными из него жидкостями. Мне приходилось наблюдать отсутствие роста бактеридий в крови, полученной от белых крыс, которые сами погибали от

* Deutsche med. Wochenschr., 1889, стр 870, прим. 1

сибирской язвы. Мне удалось также установить, что споры сибиреязвенной культуры, засеянные в кровь крыс, даже таких, которые оказались резистентными к прививкам сибирской язвы, как правило, прорастали и давали более или менее обильный рост. Обычно я вводил кровь в узкие пробирки и засевал их спорами, взятыми из агаровой культуры. Пробирки предохранялись от высыхания.

На водянистой влаге глаза белых крыс, перенесших заражение сибирской язвой, часто наблюдается пышный рост бактеридий и спорообразование. Эти культуры легко получить как в пробирке, так и в висячей капле. Много раз мне приходилось констатировать размножение бактеридий в экссудате глаза и подкожной клетчатки — экссудатах, которые часто содержали большое количество лейкоцитов.

Отечная жидкость в подкожной клетчатке, образовавшаяся под влиянием сибиреязвенного процесса, но не содержащая бацилл, также является подходящей средой для выращивания бактеридий.

Хотя a priori нет ничего невероятного в том, что в некоторых случаях невосприимчивость животного обусловлена тем, что жидкости организма не являются подходящей питательной средой для паразита, тем не менее следует признать, что не это является причиной иммунитета белой крысы к сибирской язве.

Я не могу поэтому принять теорию Беринга, так как она находится в противоречии с установленными фактами. Напрасно этот ученый приписывает мне, будто я присоединяюсь к его воззрениям и отказываюсь от фагоцитарной теории в вопросе о естественной невосприимчивости белой крысы к сибирской язве.

III

Перейдем теперь к явлениям, которые можно наблюдать у живого животного, зараженного сибирской язвой.

За исключением очень редких случаев, введенные более или менее резистентным белым крысам сибиреязвенные бациллы

развиваются в организме этих животных, как это уже утверждал Г. Франк. На месте подкожной инъекции бактеридия вызывает образование припухлости или ясно выраженного подкожного отека: при введении в переднюю камеру глаза наблюдается экссудация с обильным содержанием лейкоцитов, которая часто приводит к скоплению гноя в передней камере глаза.

Несмотря на то, что на месте подкожной инокуляции развивается лейкоцитарная экссудация, нагноение в прямом смысле этого слова не образуется. В отношении внешней, макроскопической стороны явлений, развивающихся после подкожного заражения, я полностью присоединяюсь к мнению Франка. Белые крысы заболевают сибирской язвой, которая в большинстве случаев заканчивается полным выздоровлением. Франк считает, что из 22 зараженных им взрослых крыс только одна погибла от сибирской язвы. Но не следует забывать, что он пожертвовал значительным числом крыс через несколько дней и даже часов после прививки; если бы он их сохранял дольше, некоторые из них, конечно, заболели бы и погибли.

При инокуляции сибиреязвенного вируса в виде спор последние всегда прорастают и образуют палочки как при подкожном заражении, так и при введении их в переднюю камеру глаза.

Много раз я вводил шелковые нити в отечную жидкость выздоравливающим после первой инъекции крысам. Так, в одном случае я взял в опыт белую крысу Френкеля на четвертый день после заражения ее кровью сибиреязвенной морской свинки. Отек и в этом случае был значительный, но экссудат на месте инъекции содержал исключительно бактеридий в состоянии дегенерации. Я ввел в отечную жидкость несколько небольших нитей со спорами. Спустя 12 часов я нашел довольно значительное количество развившихся совершенно нормальных сибиреязвенных микробов. Спустя 18 часов после введения нитей я вытащил одну из них и увидел, что она окружена громадным количеством коротких палочек, легко окрашивающихся и совершенно нормальных во всех отношениях. Крыса выжила

после этих двух прививок и погибла тремя месяцами позже в результате введения в глаз вируса обычной вирулентности.

Мы видим, что организм крысы в период полного выздоровления все же представляет благоприятную среду для размножения сибиреязвенной бациллы. Введенные в организм наиболее резистентных крыс сибиреязвенные бациллы развиваются и размножаются. Однако многократные, часто повторяемые прививки создают иногда настолько прочный иммунитет, что споры в таком организме больше не прорастают. С целью изучить это явление я заразил следующим образом старую крысу (самку), которая перенесла раньше три прививки: я ввел под кожу спины нить со спорами, заключенную в комочек стерильной ваты; другая такая же нить только лежала на вате, но не была ею изолирована. На следующий день, спустя 19 часов после заражения, вокруг каждой нити образовался жидкий полупрозрачный экссудат, в котором я обнаружил много лейкоцитов и мало коротких, совершенно нормальных бактеридий. Освободив первую нить от окружавшей ее ваты, я увидел, что количество сибиреязвенных палочек вокруг нее значительно больше, чем вокруг свободно лежавшей нити. Лейкоциты проникли через вату, но количество их было меньше, чем в экссудате. Это доказывает нам, что бактеридия находит благоприятную для роста среду даже в организме, резистентность которого была усилена предшествовавшими прививками; она особенно быстро размножается в местах, защищенных против клеточной агрессии. Тем не менее в организме крыс, которые оказались невосприимчивыми к заражению вирулентными микробами, могут развиваться сильно ослабленные сибиреязвенные бациллы. Я наблюдал также развитие палочек и нитей после введения первой сибиреязвенной вакцины в переднюю камеру глаза одной из берлинских крыс через полтора месяца после ее выздоровления от заражения вирулентным штаммом сибирской язвы[66].

Вопреки установленным мною и Гессом фактам и даже в противовес наблюдениям Кристмаса и Беринга, Франк утверждает, что в течение периода выздоровления у крыс, болевших

сибирской язвой, фагоцитоз совершенно отсутствует. Правда, иногда в извлеченном подкожном экссудате поражает большое количество лейкоцитов, не содержащих бацилл при наличии множества свободных более или менее измененных или дегенерированных бактеридий. Среди последних чаще всего встречались короткие палочки, более широкие с одного конца и имеющие поэтому более или менее правильную коническую форму. Не следует, однако, удовлетворяться поверхностным просмотром одного или нескольких препаратов. При более глубоком и внимательном исследовании можно иногда найти очень значительное количество лейкоцитов, наполненных бактеридиями.

Особенность белых крыс заключается в том, что бактеридии распределены в лейкоцитах очень неравномерно; в то время как очень большое количество лейкоцитов совсем не содержит микробов или содержит их в очень небольшом числе, в других наблюдаются целые скопления, в которых трудно различить отдельных бактеридий. Фагоциты, которые проявляют такую жадность, являются, за некоторыми исключениями, многоядерными микрофагами. Заключенные в этих клетках бациллы хорошо окрашивались и обладали свойствами нормальных бацилл; но наряду с ними можно было видеть бактеридий конической формы, бледно окрашенных и более или менее дегенерированных (рис. 4).

Фагоциты, наполненные бациллами, разрываются с необычайной легкостью, и всюду встречаются клетки, освободившиеся частично от своего содержимого (рис. 3). Разрыв фагоцитов обусловлен способом приготовления препаратов, но следует также признать, что некоторое количество клеток разорвалось или находилось в состоянии, близком к разрыву уже в самом организме. Так, часто можно видеть наполненные палочками микрофаги, содержащие только остатки разрушенного ядра (рис. 5 *n*, *n*).

В этих случаях скопления микробов указывают на имевший место фагоцитоз, но часто эти скопления распадаются, и бациллы рассеиваются.

Эти особенности фагоцитоза белых крыс объясняют нам относительную частоту свободно расположенных в экссудате дегенерированных бацилл, обстоятельство, которое на первых порах поражает наблюдателя. Утверждая это, я совершенно не хочу сказать,что все без исключения мертвые бактеридии, которые находятся вне клеток, раньше были поглощены фагоцитами и освободились после их распада. Так же, как и в самых благоприятных для развития микроорганизмов средах, некоторое их количество погибает частью вследствие внезапного переноса в новую среду, частью вследствие других причин. Но следует считать доказанным, что фагоцитоз у выздоравливающих крыс обычно выражен очень ясно.

Фагоцитоз, возможно, еще более разителен после введения сибиреязвенного вируса в переднюю камеру глаза, так как экссудат скопляется здесь в более ограниченном пространстве. В первые два дня после заражения бактеридии располагаются главным образом вне клеток; но начиная с третьего дня, если крыса резистентна к инфекции, почти все бациллы захвачены лейкоцитами. Этот фагоцитоз, который является преимущественно делом микрофагов, еще раз подтверждает высказанное выше положение, что некоторые клетки захватывают большое количество бацилл (рис. 6), в то время как другие, находящиеся рядом лейкоциты не содержат ни одной палочки. Большое количество внутриклеточных бактеридий сохраняет в течение некоторого времени способность окрашиваться анилиновыми красками, некоторые теряют это свойство и окрашиваются очень слабо (рис. 7 и 8). Неокрашенные или бледные бациллы легко отличить по их форме, которая сохраняется дольше. Лейкоциты, наполненные палочками, легко распадаются, как описано выше; тогда наблюдаются свободно расположенные скопления, которые ошибочно можно принять за внеклеточные образования (рис. 9).

Находящиеся в состоянии распада ядра некоторого числа лейкоцитов свидетельствуют о том, что клетки, содержащие бацилл, погибли именно в глазу. Рядом с остатками ядра этих

фагоцитов (рис. 10) видны более или менее дегенерированные, ставшие свободными бактеридии, которые несомненно, находились ранее внутри лейкоцитов.

Экссудат передней камеры глаза содержит, кроме микрофагов, более или менее значительное число макрофагов. Эти последние, роль которых как непосредственных истребителей бацилл, повидимому, не так велика, поглощают, и часто в большом количестве, лейкоцитов. Рис. 11 изображает макрофаг, в котором заключёно 8 других клеток и 5 бактеридий, находившихся, вероятно, внутри поглощенных микрофагов. Большие фагоциты еще труднее сохранить неповрежденными, чем малые, и часто требуется особенное внимание, чтобы рассмотреть их в достаточной степени.

Ослабленные бактеридии первой вакцины, рассеявшиеся в передней камере глаза, также становятся жертвой фагоцитов. Расположенные преимущественно в виде длинных нитей бактеридии часто захватываются сразу несколькими микрофагами, соединенными между собой, но не слитыми в одну общую протоплазматическую массу (рис. 12).

Поместив в термостат висячие капли глазного экссудата, содержащего в большом количестве захваченных лейкоцитами бактеридий, можно убедиться, что многие из них увеличиваются в длину, проявляя, таким образом, свою жизнеспособность.

Когда я хотел повторить опыт, который мне часто удавался у голубей*, и когда в соответствии с этим я ввел каплю экссудата в бульон, меня поразило, что много лейкоцитов сохранило в течение нескольких часов амебоидную активность и на моих глазах захватывало живых микробов, находившихся ранее в свободном состоянии. Убедившись, что нельзя рассчитывать на гибель фагоцитов, погруженных в бульон, я изменил постановку опыта следующим образом: я взял каплю экссудата из глаза крысы в период, когда фагоциты содержали довольно много ба-

---

* Ann. de l'Inst. Pasteur, N 2 1890, стр. 80.

цилл. Установив, что все лейкоциты действительно мертвы, я прибавил к экссудату немного бульона и поместил приготовленную таким образом висячую каплю в термостат. Спустя несколько часов я мог отметить, что некоторое количество из оставшихся в живых бактеридий продолжало развиваться внутри лейкоцитов, проникая в бульон в виде длинных нитей (рис. 13, 14). Это доказывает, что сибиреязвенные бациллы были захвачены лейкоцитами в живом состоянии. Вирулентность фагоцитированных бацилл не изучалась с помощью того сложного метода, который я применил в своей работе с голубями. Я удовлетворился на сей раз тем, что экссудат, извлеченный в период, когда фагоцитоз был наиболее выраженным (например, на четвертый день после инокуляции), вызывал при введении под кожу в морской свинки смертельную сибирскую язву. Убедившись том, что у всех изученных с этой точки зрения крыс наблюдался ясно выраженный фагоцитоз, я задал себе вопрос, почему это явление прошло совершенно незамеченным для Франка. Перечитывая его сообщение, я был поражен тем обстоятельством, что в своих выводах Франк говорит гораздо более уверенно, чем при изложении фактов. Так, описывая явления, наблюдаемые на третий день болезни, он говорит, что ему никогда не удавалось «с уверенностью» констатировать присутствие бацилл внутри лейкоцитов. Значит, нечто похожее на фагоцитоз Франк видел в своих препаратах, но для утверждения у него не было достаточно доказательств. Несколько раз Франк упоминает о бациллах, расположенных в виде плотных скоплений, и даже в одном месте говорит, что скопления имеют правильно округленные контуры. Что же представляют собой эти скопления бактеридий круглой формы, находящиеся в отечной ткани, если не фагоциты, наполненные сибиреязвенными бациллами? Ядра этих клеток могли тем легче остаться для Франка незамеченными, что он при приготовлении препаратов не пользовался двойной окраской. Эта интерпретация кажется мне тем более вероятной, что все другие исследователи, кроме Франка, наблюдали у белой крысы более или менее выраженный фагоцитоз.

IV

У очень восприимчивых к сибирской язве животных, как кролик, морская свинка и мышь, фагоцитоз на месте инъекции введенных бактеридий является признаком того, что животное выживает либо благодаря естественной резистентности, либо вследствие малой активности вируса. Основываясь на этом, можно, за редкими исключениями, заранее предвидеть результаты опытов. Дело обстоит несколько иначе у менее чувствительных или относительно резистентных животных, как голубь или белая крыса. У них часто после активного фагоцитоза на месте инокуляции и после исчезновения местных явлений наблюдается генерализованная инфекция со смертельным исходом. В этих случаях смерть наступает иногда очень поздно. Так, одна из берлинских крыс погибла через 19 дней после заражения бациллами ниже средней вирулентности; селезенка этого животного (длина туловища которого равнялась 175 мм без хвоста) имела в длину 56 мм — явление, подтверждающее общее правило, что чем дольше сопротивляется животное, тем больше выражена гипертрофия этого органа; последняя прямо пропорциональна сопротивляемости организма.

Изучение явлений, имеющих место в органах погибших от сибирской язвы крыс, очень важно с точки зрения теории фагоцитоза.

Мы упоминали выше, что Гесс описал внутриклеточных бактеридий в печени и селезенке белой крысы. При исследовании срезов этих органов, окрашенных по Граму с предварительной окраской пикрокармином, можно легко обнаружить более или менее значительное количество клеток, содержащих бактеридий. Микрофаги встречаются редко, большинство фагоцитов относится к категории макрофагов: это клетки селезеночной пульпы, купферовы звездчатые клетки и одноядерные лейкоциты, расположенные в капиллярах печени.

Протоплазма этих макрофагов содержит много вакуолей, наполненных совершенно прозрачной жидкостью. Часто такие

вакуоли образуются вокруг поглощенных бактеридий, которые, очевидно, подвергаются вредному влиянию. Это влияние особенно наглядно видно в тех случаях, когда вакуоль образуется вокруг одной части бацилла. Только на этой последней сказывается разрушающее действие; оно проявляется в изменении окраски (рис. 19, 20). По мере того как макрофаги наполняются бациллами, увеличивается и количество возникающих вакуолей, так что часто протоплазма клетки представляет собой мешок с тонкой оболочкой, наполненный прозрачным веществом, состоящим из выделений фагоцита и паразита (рис. 21). Ядро, сохранившее свою характерную форму, находится в глубине мешка (рис. 23). В редких случаях и мне приходилось наблюдать явления митоза в макрофагах, в которых либо совершенно не было бактеридий, либо последние находились в небольшом количестве (рис. 22 *n*).

Макрофаги довольно большой величины с самого начала во время борьбы с микробами гипертрофируются, что придает им иногда странный вид. Кроме бактеридий, они захватывают и микрофаги (рис. 24) и лимфоциты, которые скопляются около них и способствуют увеличению их объема. Такие макрофаги часто заполняют капилляры, принимая иногда причудливые формы. По мере развития этих явлений макрофаги настолько увеличиваются в объеме и их строение становится настолько сложным, что бывает нелегко рассмотреть их детально. Чаще всего на срезах находят только часть гипертрофированного макрофага; иногда видно скопление клеток* и бацилл, заключенных в тонкую оболочку протоплазмы и окруженных большим количеством других клеток. Правильно объяснить значение того, что видишь, можно только в том случае, если размеры макрофагов еще невелики и их ядро хорошо расположено. Так, фагоцит, который изображен на рис. 27, заполняет расширенный капилляр печени, в нем легко различить протоплазму, четыре

* Иногда в захваченных большими фагоцитами микрофагах находятся поглощенные ими бактеридии.

измененные бледные бактеридии и семь поглощенных микрофагов в различной степени растворения; ядро (*n*), характерное для макрофага, расположено на периферии и не оставляет никаких сомнений в правильности интерпретации.

Макрофаги, более гипертрофированные, чем описанный мною выше, заключающие большее количество бацилл и клеток, легко принять за скопления лейкоцитов и свободных бактеридий, расположенных среди клеток. Это объяснение не соответствует действительности, но оно может притти на мысль, тем более что количество протоплазмы в макрофаге часто настолько уменьшается, что может остаться незамеченным. Я полагаю, что в некоторых случаях, когда, не думая о фагоцитозе, описывали скопления лейкоцитов, окружающих микробов, речь шла о больших макрофагах, наполненных паразитами и клетками.

При дальнейшем исследовании срезов органов, в которых происходит борьба между макрофагами и бактеридиями, наталкиваешься на явление, о котором нельзя не упомянуть. Макрофаги, наполненные бациллами и клетками, разбухают благодаря образованию слишком больших вакуолей и разрываются, освобождая свое содержимое. Освобожденные таким образом бактеридии обнаруживают признаки еще ранее наступившей дегенерации. Так, встречаются сибиреязвенные микробы в виде нитей или палочек, один сегмент которых окрашен в фиолетовый, другой в розовый цвет, и наряду с ними свободно лежащие вне клеток бактеридии, по соседству с которыми видны аморфные массы, остатки протоплазмы лопнувшего макрофага (рис. 26).

Эти бактеридии представляют собой именно тот характерный вид, который поразил Леффлера и который воспроизведен на фотографиях Коха. Однако, если судить по последним, можно подумать, что дегенерированные бациллы лежат всегда вне клеток: на самом деле это бывает в исключительно редких случаях. Препараты Коха были получены путем простого размазывания на стеклышке сока из органов; но для того чтобы получить точное представление об отношениях микробов и фагоцитов, совершенно необходимо прибегать к срезам.

Изучение явлений, которые имеют место в организме погибших от сибирской язвы крыс, доказывает, что борьба клеток против микробной инвазии продолжается во внутренних органах и дает много доказательств в пользу значения фагоцитов.

Тот факт, что особи, которые оказались резистентными к одной или нескольким предшествовавшим прививкам, все же заболевают сибирской язвой со смертельным исходом, дает полное основание отвергнуть теорию Франка об иммунитете белых крыс. Согласно концепции этого автора, невосприимчивость животных обусловлена толщиной их кожи и плотным строением подкожной клетчатки. Совершенно очевидно, что структура тканей одинакова у крысы, которая резистентна к сибирской язве, и у той крысы, которая впоследствии погибает от этого заболевания. Кожа у птиц, и, в частности, у кур, очень тонка, и тем не менее они гораздо резистентнее к сибирской язве, чем крысы. Сравнение между тонкой кожей невосприимчивых птиц и плотной кожей морских свинок, очень чувствительных к сибирской язве, доказывает, что объяснение Франка неприемлемо.

Среди всех возражений, которые были сделаны против фагоцитарной теории, возражения, относящиеся к сибирской язве, кажутся наиболее обоснованными.

Действительно, не подлежит сомнению, что в некоторых случаях иммунитет зависит от других факторов, и я был очень склонен рассматривать сибирскую язву белых крыс как один из таких примеров. И только после тщательного исследования я счел возможным причислить его к той же категории, что и другие примеры выздоровления и относительного иммунитета, которые были мною изучены раньше.

Точно так же, как и приобретенный иммунитет кроликов против рожи свиней и естественный и относительный иммунитет голубей * к сибирской язве (примеры, приведенные Эммерихом

---

* Касаясь сибирской язвы голубей, я должен сделать следующее замечание по поводу мнения Любарша в этом вопросе. В моей статье (Ann. de l'Inst. Pasteur, 1890, № 2, стр. 67, 75) я цитирую этого автора как не признающего значения фагоцитов в относительной невосприимчивости голу-

и ди Маттеи, а также Чаплевским против теории фагоцитов),— сибирская язва белых крыс является новым доказательством роли этих клеток в сопротивляемости организма против агрессии микробов.

Выводом из этой работы являются следующие положения:

1. Белые крысы не обладают абсолютным иммунитетом, который приписывает им Беринг: они обладают более или менее значительной сопротивляемостью к сибирской язве, но эта резистентность не является прочной, как это доказал Леффлер.

2. Бактеридия, даже в ослабленном состоянии, размножается в организме наиболее резистентных к заболеванию белых крыс. В этих случаях развивается сибиреязвенное заболевание, которое часто заканчивается полным выздоровлением животного, как это было также доказано Франком.

3. В выздоровлении белых крыс фагоциты играют важную роль, уничтожая живых бактеридий.

4. Даже в случаях, заканчивающихся смертью, происходит борьба клеток против микробов, борьба, в которой принимают участие главным образом макрофаги паренхиматозных органов — селезенки и печени[67].

бей к сибирской язве. Любарш мне пишет, что в тех случаях, когда он не наблюдал фагоцитоза, он вводил слишком малое количество микробов (500—560) и поэтому нельзя было видеть фагоцитоза в его препаратах.

Любарш совершенно не хотел воспользоваться этим наблюдением, чтобы утверждать, что у невосприимчивых голубей фагоцитоз не обнаруживается по той простой причине, что все голуби, зараженные достаточной дозой, погибли от сибирской язвы. Я с удовольствием исправляю в моей статье о сибирской язве голубей место, касающееся взгляда Любарша.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Контуры всех клеток были зарисованы при помощи рисовальной светлой камеры Нашэ.

Таблица I

Все рисунки этой таблицы, за исключением рис. 13 и 14, сделаны с натуры по препаратам, окрашенным водным раствором метиленовой синьки.

Рис. 1. Микрофаг, наполненный сибиреязвенными бациллами. Подкожный экссудат на 4-й день. Увеличение: окуляр 4, система 1/18 Цейсса.

Рис. 2. Другой микрофаг того же происхождения. Увеличение то же.

Рис. 3. Микрофаг из того же экссудата с двумя искусственно освобожденными бациллами. Увеличение то же.

Рис. 4. Микрофаг из того же экссудата, содержащий преимущественно дегенеративные формы бацилл. Увеличение то же.

Рис. 5. Лопнувший микрофаг из того же экссудата, *a* — бацилла конической формы; *n* — остатки ядра. Увеличение то же.

Рис. 6. Наполненный бациллами микрофаг. Экссудат из глаза, извлеченный через 72 часа после инокуляции. Увеличение то же.

Рис. 7. Другой микрофаг того же происхождения. Увеличение то же.

Рис. 8. Микрофаг из того же экссудата. Захваченные бациллы очень бледны. Увеличение то же.

Рис. 9. Микрофаг того же происхождения, из которого выпадают бациллы. Увеличение то же.

Рис. 10. Остатки другого микрофага из того же экссудата; *n* — осколки ядра. Увеличение то же.

Рис. 11. Макрофаг, содержащий бацилл и лейкоциты; *n* — ядро макрофага. Экссудат из глаза, извлеченный через 46 часов после инъекции. Увеличение: окуляр 3, система 1/18 Цейсса.

Рис. 12. Бациллы первой вакцины, захваченные микрофагами. Экссудат из передней камеры глаза. Увеличение то же.

Рис. 13. Мертвый микрофаг с бациллой, которая прорастает в бульоне. Увеличение: окуляр 2, система F Цейсса.

Рис. 14. Другой микрофаг из того же препарата. Мертвая бацилла. Увеличение: окуляр 4, система F Цейсса.

Таблица II

Все рисунки зарисованы по препаратам, окрашенным пикрокармином и генцианвиолетом по Граму.

Рис. 15 и 16. Два микрофага, содержащих бацилл. Экссудат из глаза, извлеченный через 46 часов после заражения. Увеличение: окуляр 3, система 1/18 Цейсса.

Рис. 17 и 18. Два других микрофага, содержащих бацилл в состоянии дегенерации. Тот же источник. Увеличение то же.

Рис. 19. Макрофаг из селезенки крысы, погибшей от сибирской язвы; *v* — вакуоль, окружающая половину бациллы. Мазок — отпечаток органа. Увеличение то же.

Рис. 20. Тот же макрофаг в другом положении, чтобы лучше доказать внутриклеточное расположение бациллы. Увеличение то же.

Рис. 21. Макрофаг печени той же сибиреязвенной крысы. Увеличение то же.

Рис. 22. Другой макрофаг из того же источника; *n* — ядро в состоянии митоза. Увеличение то же.

Рис. 23. Макрофаг, расположенный в капилляре печени той же крысы; *n* — ядро макрофага. Увеличение то же.

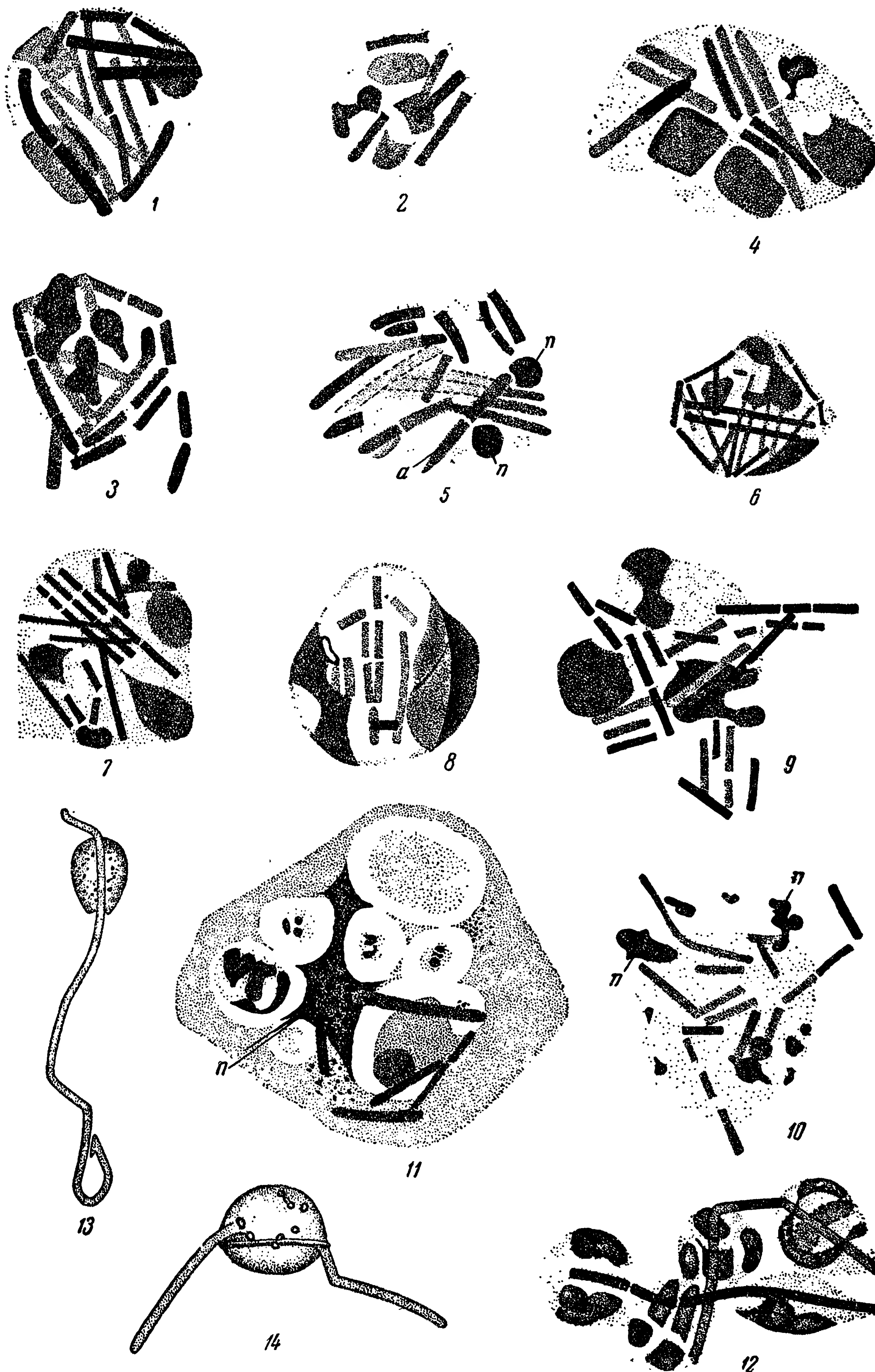
Рис. 24. Макрофаг другой крысы, погибшей от сибирской язвы. Увеличение то же.

Рис. 25. Другой макрофаг из печени той же крысы. Увеличение: окуляр 2, система 1/18 Цейсса.

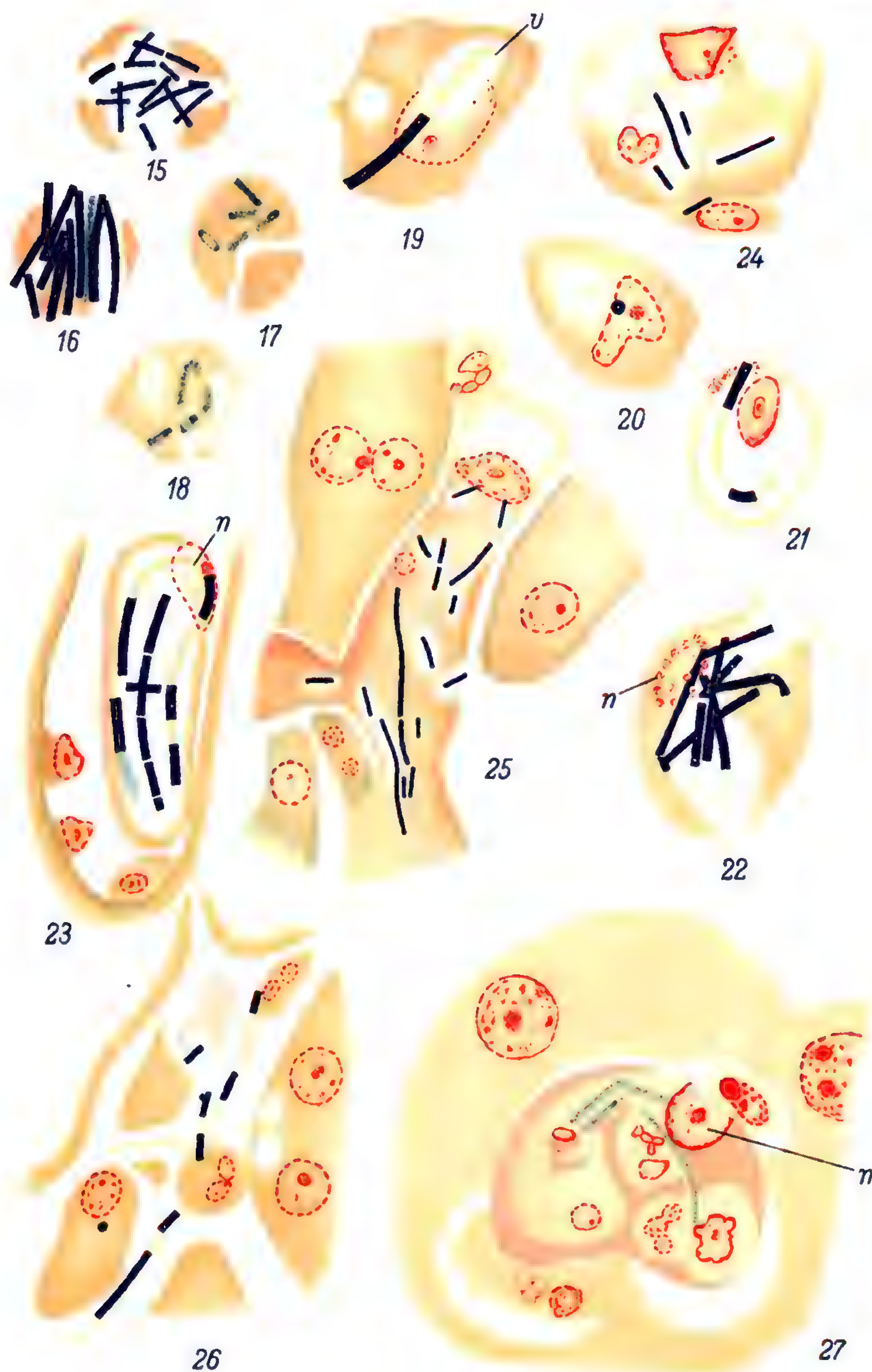
Рис. 26. Капилляр печени сибиреязвенной крысы, окруженный печеночными клетками и содержащий перерожденные клетки и остатки макрофага. Увеличение то же.

Рис. 27. Макрофаг печени того же животного. Увеличение: окуляр 3, система 1/18 Цейсса.

Таблица I



И. И. Мечников


v
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
n
n
n
n



ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИММУНИТЕТУ

Сообщение четвертое

ИММУНИТЕТ МОРСКИХ СВИНОК, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ ВИБРИОНА МЕЧНИКОВА

В последние годы[68] многие исследователи настаивали на существенном различии между естественным иммунитетом животных и иммунитетом, приобретенным при помощи предохранительных прививок. Этот последний вид иммунитета пытались свести преимущественно к результату чисто химических воздействий, совершенно не зависящих в общем от клеточного и, в частности, фагоцитарного влияния.

I

Бушар* в своем докладе на Берлинском конгрессе возвел это мнение в теорию иммунитета, согласно которой вакцинация приводит к очень значительным гуморальным изменениям, делающим невозможным нормальное развитие микроба в жидкостях невосприимчивого организма. Среди фактов, которые можно привести в защиту этой теории, несомненно, наиболее замечательным является открытие Берингом и Ниссеном** бактерицидных свойств сывороток различного происхождения.

---

* Essai d'une théorie de l'infection, 1890.

** Zeitschr. f. Hygiene, т. VIII, 1890, стр. 424—432.

Эти авторы много раз констатировали, что кровь новакцинированных морских свинок является благоприятной средой для культивирования *Vibrio Metchnikovii*, в то время как сыворотка вакцинированных против этого микроба свинок убивает всех вибрионов через 3—5 часов. Совпадение между этим явлением и иммунитетом до того разительно, что Беринг и Ниссен без колебаний приписали приобретенный иммунитет морских свинок исключительно бактерицидным свойствам их сыворотки.

Так как этот пример является основным аргументом в пользу гуморальной теории иммунитета, я стал изучать его с целью выяснить, является ли этот факт только исключением из правила, или эту теорию следует поместить рядом с фагоцитарной.

Возражение, основанное на изучении приобретенного иммунитета против *Vibrio Metchnikovii*, тем более опасно для фагоцитарной теории, что, согласно исследованиям Пфейффера*, вибрионы никогда не были обнаружены в фагоцитах вакцинированных морских свинок.

II

Хотя у нас нет никаких сомнений в правильности приведенных Берингом и Ниссеном фактов по вопросу о бактерицидных свойствах сыворотки вакцинированных морских свинок, мы все же хотели собственными глазами убедиться в этом замечательном явлении. С этой целью мы извлекли кровь из сердца морской свинки, вакцинированной стерильными культурами вибриона, и заразили затем животное живой культурой. В декантированную через два дня сыворотку, слитую в пробирку, была добавлена капля крови павшей от вибрионной септицемии свинки. Такой же посев был произведен и в сыворотку чистой невакцинированной свинки. Подсчет колонии после посева одной петли

* Zeitschr. f. Hygiene, т. VII 1889, стр. 360.

каждой сыворотки на желатиновые пластинки (по обычно принятому методу) дал следующие результаты:

	Контрольная свинка	Вакцинированная свинка
Контрольные пластинки, сделанные немедленно после введения крови в сыворотку	66 колоний	57 колоний
	9 »	4 колонии
Пластинки через час от начала опыта	924 колонии	2 »
	624 »	0
Пластинки спустя 6 часов после начала опыта	∞ »	0
	∞ »	0

Эти результаты подтверждают данные Беринга и Ниссена; они, возможно, еще более замечательны потому, что в своих опытах я пользовался кровью не голубя, а свинки, и еще потому, что бактерицидные свойства проявились полностью через час после пребывания вибрионов в сыворотке вакцинированной свинки.

Таким образом, в изученном нами случае речь идет именно о полном бактерицидном действии, а не о незначительных различиях в культурах, подобных тем, которые были описаны ранее Шарреном и Роже*, по поводу синегнойного бацилла, посеянного в сыворотку вакцинированных кроликов.

Для того, чтобы результатами этих опытов, столь демонстративных in vitro, можно было воспользоваться для объяснения невосприимчивости морских свинок, простой логический вывод недостаточен, необходим эксперимент на живом животном.

При последовательных наблюдениях явлений, происходящих в организме животного, инокуляция вируса в переднюю камеру глаза часто оказывает большие услуги. Введем немного агаровой культуры вибриона в переднюю камеру вакцинированной

* Comptes rendus de la Soc. Biol., 1889.

и чистой морской свинки; мы обнаружим весьма заметные различия. Вскоре после инокуляции у обеих свинок возникает офталмия, соединительная оболочка отечна, роговица мутнеет. Уже через четыре часа от начала опыта эти явления резко выражены. Но если мы извлечем одну каплю экссудата из глаз, то в экссудате контрольной свинки мы увидим исключительно вибрионов и единичные лейкоциты, в то время как у вакцинированного животного наряду с большим количеством вибрионов имеется и значительное количество лейкоцитов, причем внутри некоторых из них уже заключены вибрионы. Посев этого экссудата на питательные среды доказывает, что находящиеся в нем вибрионы живы и дают обильные культуры.

У контрольной свинки вибрионы размножаются беспрепятственно, наводняют весь организм и вызывают гибель животного менее чем через 24 часа. Наоборот, у иммунной свинки, несмотря на прогрессирующую офталмию, которая часто ведет к атрофии глаза, заболевание никогда не бывает смертельным. В экссудате передней камеры появляется все большее и большее количество лейкоцитов, которые захватывают много вибрионов. Последние в течение очень долгого времени сохраняют жизнеспособность. Так, извлеченная через восемь дней после инокуляции капля глазного экссудата дала рост вибрионов в бульоне; посев на бульон другой капли, извлеченной двумя днями позже, остался стерильным.

Вибрионы сохраняют жизнеспособность в глазу вакцинированной свинки в течение недели, но в конце концов они там погибают. Таким образом, имеется большая разница между жизнеспособностью микробов в экссудате глаза и их способностью развиваться в сыворотке вне организма. Следует, однако, отметить, что в водянистой влаге вакцинированных свинок вибрионы дают пышные культуры, во всех отношениях похожие на культуры, которые вырастают в водянистой влаге неиммунных свинок. Можно поэтому предположить, что водянистая влага глаза является особенной средой, которая заметно отличается от других жидкостей организма. Предвидя это

возражение, я изменил опыт следующим образом. После того как я ввел немного культуры вибриона в переднюю камеру глаза вакцинированной свинки, я вызвал уколом иглы геморрагию радужной оболочки. Кровь заполнила всю переднюю камеру, тем не менее вибрионы спустя 74 часа после инокуляции оставались еще живыми, что было доказано посевом. Момент окончательной гибели вибрионов не был определен в этом опыте.

Подкожные инокуляции вибрионов вакцинированным морским свинкам также доказывают, что в невосприимчивом организме микробы остаются жизнеспособными в течение долгого времени.

Введение под кожу небольшого количества агаровой культуры или богатого вибрионами экссудата всегда вызывает ясно выраженный воспалительный процесс, сопровождающийся отеком. Но так же, как и при введении в глаз, у вакцинированных свинок экссудат содержит вибрионов и значительное количество лейкоцитов, в то время как в экссудате чистых свинок мы находим только вибрионов и совершенно или почти вовсе не встречаем лейкоцитов.

В этих опытах фагоцитоз у вакцинированных свинок ясно выражен уже в первые часы и все более и более нарастает с течением времени. Спустя 15 часов после заражения свободные вибрионы совершенно не видны, в то время как лейкоциты с захваченными микробами встречаются очень редко; тем не менее капля такого экссудата, посеянная на бульон или другую питательную среду, дает обильный рост.

Экссудат, извлеченный через 48 часов после инокуляции под кожу, также дает рост на этих средах. В одном опыте бульон, засеянный экссудатом, извлеченным через 89 часов после заражения вибрионом, остался стерильным. Это доказывает, что вибрионы погибают в подкожной клетчатке вакцинированной свинки в промежуток времени между 48 и 89 часами после инокуляции. Продолжительность их жизни в этом случае короче, чем в передней камере глаза, но несравненно длиннее, чем в сыворотке вне организма. В одном из опытов Пфейффера подкож-

ный экссудат вакцинированной свинки дал рост через 90 часов после введения микроба под кожу животного.

Таким образом, жизнеспособность вибрионов в организме вакцинированных свинок сохраняется гораздо дольше, чем в сыворотке, приготовленной из крови этих свинок.

Привыкнув жить в организме вакцинированной морской свинки, вибрион легко поддается культивированию в крови и сыворотке этих животных и вне организма. Установив этот факт в ряде экспериментов, я решил проверить его и методом пластинок.

Невосприимчивость свинки, вакцинированной стерилизованными культурами, испытывалась введением живой культуры. Эта же морская свинка была использована еще в одном эксперименте, где также был введен живой вирулентный вирус; иммунитет ее, таким образом, был прочно установлен. Тогда пожертвовали этим животным и кровь собрали в пробирку. Сыворотка этой свинки, так же как и контрольной, невакцинированной, была засеяна небольшой каплей культуры вибриона, выращенного в крови вакцинированной свинки. На следующий день обе сыворотки помутнели вследствие сильного размножения вибриона. На пластинках получены следующие результаты:

	Контрольная свинка	Вакцинированная свинка
Пластинки, приготовленные немедленно после посева	6 720 колоний	10 488 колоний
Спустя час	21 колония	1 320 »
	15 колоний	440 »
3 часа от начала опыта	47 »	302 колонии
	25 »	256 колоний
23 часа после посева	∞ »	∞ »
	∞ »	∞ »

Обе сыворотки обладают, как видно, бактерицидными свойствами, все же последние оказались более выраженными у чи-

стой свинки, чем у вакцинированной. Вибрион, повидимому, легко приспосабливается и нейтрализует бактерицидное действие, так как он дает обильные культуры в сыворотке обеих свинок. Этот факт не позволяет признать, что экссудат вакцинированной свинки лишен бактерицидных свойств и что последние проявляются только тогда, когда вибрионы проникают в кровь: в течение их длительного пребывания в экссудате эти микробы имели достаточно времени, чтобы приспособиться к жизни в жидкостях вакцинированных свинок.

III

В то время как нам удалось констатировать замечательное явление, открытое Берингом и Ниссеном, мы ни разу не могли подтвердить данные Пфейффера о полном отсутствии фагоцитоза у вакцинированных против вибриона свинок. Во всех наших многочисленных повторных опытах мы всегда наблюдали сильно выраженный фагоцитоз у вакцинированных свинок при полном отсутствии этого явления у контрольных. Ввиду того, что эти факты имеют большое общее значение, я счел необходимым продолжить, насколько возможно, эти исследования.

Как видно из предыдущей главы, лейкоциты начинают стекаться к месту инъекции сейчас же после введения вибрионов в организм вакцинированных свинок. В свежем экссудате, в котором находится только небольшое число лейкоцитов, уже встречаются фагоциты, содержащие большее или меньшее количество микробов. На окрашенных препаратах (рис. 2, 8) вибрионы, заключенные внутри лейкоцитов, резко окрашены; это свидетельствует о том, что они были поглощены в нормальном состоянии. Вывод этот находится в полном соответствии с длительным выживанием вибрионов в экссудате вакцинированных свинок, о чем мы уже упоминали. Сопоставляя эти факты, можно допустить, что лейкоциты захватывают живых вибрионов, которые еще не испытали «бактерицидного действия» экссудативной жидкости. Однако ввиду большого значения этого вывода, который

опровергает возражения, столь часто выдвигаемые против фагоцитарной теории (главным образом Флюгге и его школой), его необходимо проверить при помощи очень простого способа. Достаточно извлечь каплю экссудата, который образуется у вакцинированной свинки на месте инокуляции, и оставить ее на несколько часов при подходящей температуре (30—39°), чтобы убедиться на этом примере, как и на многих других, что микробы действительно поглощаются в живом состоянии. В капле экссудата, в котором находится еще несколько свободных вибрионов, последние размножаются в такой степени, что капля экссудата становится совершенно мутной. Если же, наоборот, извлечь экссудат через 14—48 часов после введения вибрионов под кожу вакцинированных свинок, то можно констатировать следующее постоянное явление. Извлеченный экссудат содержит лейкоциты; у многих из них наблюдаются в большем или меньшем количестве круглые зернышки. Только на окрашенных препаратах можно убедиться, что эти зерна не что иное, как поглощенные вибрионы. Но оставим этот экссудат на несколько часов в термостате, и мы не преминем заметить, что некоторые лейкоциты несоразмерно увеличились и содержат скопления вибрионов. Лейкоциты сильно разбухают (рис. 4 и 6) и разрываются в одном или нескольких местах по периферии (рис. 5 и 7), так что вибрионы освобождаются и образуют внеклеточные скопления. Они продолжают размножаться в экссудативной жидкости, которая представляет, таким образом, хорошую среду для их развития.

Ввиду постоянства этих явлений и легкости, с которой их можно констатировать, *Vibrio Metchnikovii* представляет хороший пример для демонстрации и изучения способности фагоцитов поглощать и уничтожать живых микробов.

Приведенные факты легко объяснить. Гуморальная часть экссудата вакцинированных свинок не только не обладает бактерицидным действием по отношению к вибрионам, но даже благоприятствует их размножению. Клеточная часть, состоящая из иммигрировавших лейкоцитов, наоборот, препятствует

их развитию: лейкоциты захватывают вибрионов, которые погибают в содержимом клетки. Микроскопическое исследование окрашенного экссудата доказывает, что вибрионы, которые вначале окрашиваются нормально, с течением времени теряют эту способность, так же как и четкость контуров, и вскоре от них остаются только обломки. Бактерицидная функция в вакцинированном организме свойственна фагоцитам, а не окружающей их жидкости. Но в экссудате, извлеченном из организма и находящемся в условиях, при которых лейкоциты ослабляются и умирают, заключенные в клетках живые вибрионы побеждают и продолжают беспрепятственно развиваться.

В тех случаях, когда введение вибрионов чистым свинкам вызывает заболевание с быстрым смертельным исходом, лейкоциты находятся в экссудате в незначительном количестве. Очень небольшое число встречающихся клеток совсем не содержит вибрионов, так что фагоцитоз здесь совершенно не наблюдается. Это столь поразительное отсутствие лейкоцитов не объясняется теорией, которая ссылается на действие, препятствующее расширению сосудов, так как и расширение сосудов, и транссудация жидкости как следствие последнего имеют место и здесь. И даже наоборот. Гиперемия пораженных участков у невакцинированных свинок очень сильна, а жидкий экссудат обилен и часто носит геморрагический характер. Отсутствие лейкоцитов в этом экссудате объясняется без всякого труда отрицательным химиотаксическим влиянием, которое оказывает на клетки токсин, выделяемый вибрионами. Это влияние настолько выражено, что его можно наблюдать и после введения стерилизованных культур, содержащих много токсина и убитых вибрионов. Введение свинкам смертельной дозы этих культур вызывает припухлость на месте инъекции и образование перитонеального и подкожного экссудата, который совсем не содержит лейкоцитов или содержит их очень мало. Этот факт служит еще одним доказательством того, что притяжение и отталкивание лейкоцитов являются результатом влияния бактериальных токсинов,

вопреки мнению Бухнера, который приписывает микробным телам положительное химиотаксическое действие. В стерилизованных культурах вибриона нет недостатка в микробных телах, однако экссудат, образовавшийся в результате введения этих культур, почти не содержит лейкоцитов, совершенно так же, как и экссудат невакцинированных свинок, зараженных живыми культурами. Если последние введены в достаточном количестве и достаточно вирулентны, чтобы вызвать быструю гибель свинок, экссудат содержит ничтожное количество лейкоцитов и кажется чистой культурой вибриона в этой жидкости. Но в случае, когда количество культуры недостаточно, чтобы вызвать смерть, или вирус недостаточно активен, у невакцинированной свинки вначале наблюдается слабый, но вскоре усиливающийся приток лейкоцитов. Свинка выздоравливает с явлениями фагоцитоза, совершенно напоминающими явления, которые мы описали выше у вакцинированных против вибриона свинок.

IV

Как уже было сказано, *Vibrio Metchnikovii* очень хорошо развивается в водянистой влаге вакцинированных свинок; его также легко приучить к их крови и сыворотке; в таких случаях он дает хороший рост на этих средах. Но в то время как микроб развивается одинаково в водянистой влаге вакцинированных и невакцинированных свинок, его развитие в крови и сыворотке той и другой категории животных представляет значительные различия. В крови и сыворотке невакцинированных свинок вибрион размножается, как на обычных жидких средах или в водянистой влаге, т. е. вибрионы подвижны и по большой части лежат отдельно друг от друга. Иногда микробы имеют форму удлиненных спирилл, но густые скопления неподвижных вибрионов встречаются очень редко. Наоборот, в крови и сыворотке вакцинированных свинок последний вид культуры является правилом. Бо́льшая часть вибрионов неподвижна, образует кучки бо́льших или меньших размеров, рассеянные в жидкости, в которой отдельные вибрионы наблюдаются в очень небольшом количестве[69].

Это различие в росте представляет аналогию с явлениями, которые были отмечены впервые Шарреном и Роже при выращивании синегнойной палочки в сыворотке чистых и вакцинированных против этой бациллы кроликов. Такое же различие наблюдается также и при росте микроба пневмонии, который образует в сыворотке вакцинированных кроликов кучки очень длинных стрептококков.

Этот факт, имеющий большое общее значение, следует изучить глубже. Каковы же условия, способствующие образованию культур, состоящих из густых скоплений неподвижных вибрионов? Если вместо того, чтобы пользоваться кровью или сывороткой, мы возьмем экссудат, образовавшийся у вакцинированной против вибриона свинки на месте введения убитой культуры, мы увидим, что микроб развивается в этой жидкости совершенно нормальным образом. Так, в подкожном экссудате гипервакцинированной свинки, привыкшей к большим дозам стерилизованной культуры, вибрион развивается в виде «запятых», по большей части отдельно расположенных и подвижных, совершенно так же, как и у невакцинированной свинки.

В экссудате вакцинированных свинок, зараженных живым вирусом, вибрионы развиваются совершенно нормально при условии, что этот экссудат содержит еще свободных вибрионов, не захваченных лейкоцитами. Если же, наоборот, экссудат извлечен позже, когда все вибрионы уже поглощены фагоцитами, культуры, выращенные в термостате (см. гл. III), состоят почти всегда из неподвижных вибрионов, лежащих кучками.

Итак, только после непосредственного воздействия лейкоцитов вибрионы образуют в экссудате неподвижные скопления. Возможно, что посеянные в сыворотку вибрионы более чувствительны к влиянию веществ лейкоцитарного происхождения и что их анормальное развитие является результатом этого влияния[70].

Эти вопросы заслуживают специального изучения. Возможно, что морфологические изменения бактерий имеют большое значение для выявления перемен, происходящих в средах.

V

Какова вирулентность вибрионов, остававшихся в организме вакцинированных свинок?

Для того чтобы вызвать гибель морской свинки, требуется довольно большое количество культуры: обычно вводят от 0,5 до 1 см³ бульонной культуры подкожно. Капля экссудата, образовавшегося на месте инъекции у вакцинированной свинки, недостаточна, чтобы вызвать смертельное заболевание чистой свинки, тем более что в этом экссудате много вибрионов уже поглощено лейкоцитами. Но голубь погибает от септицемии после введения более слабых доз: капля экссудата, извлеченная из организма вакцинированной свинки, вызывает у него смертельное заболевание. Так, в одном опыте немного экссудата вакцинированной свинки, извлеченного через 44 часа после инокуляции вируса под кожу бедра, было введено в грудную мышцу голубя. Голубь пал через $9^1/_2$ часов. Обычно эта степень вирулентности не сохраняется так долго, по крайней мере по отношению к голубю. Овсянка (*Emberiza citrinella*) заболевает смертельной септицемией даже после прививки экссудата вакцинированной свинки, в котором все вибрионы захвачены лейкоцитами.

Хотя опыты и указывают, что вибрионы сохраняют вирулентность в организме вакцинированной морской свинки, все же следовало убедиться в их действии на свинку же. Ввиду того, что вирулентность вибриона не только не усиливается в бульонных культурах, но, наоборот, имеет склонность к ослаблению, и с этим фактом всегда приходится считаться, самым простым способом испытания вирулентности микробов является введение морским свинкам культуры вибриона из экссудата вакцинированного животного. Различные проведенные в этом направлении исследования доказали, что вирулентность вибриона сохраняется довольно долго в организме иммунных свинок. Так, например, 0,5 см³ культуры, полученной путем посева капли экссудата, извлеченного через 19 часов после введения вибриона под кожу бедра вакцинированной свинки, вызвала через 16 ч.

15 м. смерть другой свинки весом 575 г. Этот результат тем более замечателен, что исходный вирус, введенный вакцинированной свинке, убил контрольное животное среднего веса только через 23 часа. В других опытах вирус оказался еще более активным. Экссудат из глаза вакцинированных свинок дал культуры, обладавшие наибольшей вирулентностью. Культуры из глазного экссудата иммунной свинки, извлеченного спустя пять и семь дней после инокуляции, вызвали гибель свинок через 6 ч. 30 м. и 7 ч. 30 м. с явлениями, указывающими на острейший инфекционный процесс — отсутствие кожного отека и перитонеального экссудата. В этих опытах исходный вирус обладал средней вирулентностью и убивал животных приблизительно через 20 часов.

Вирус, введенный в невосприимчивый организм, вместо того чтобы внезапно ослабеть, наоборот, значительно усиливается, как это было установлено и для других патогенных микробов. Я не хочу, однако, отрицать, что в этих условиях возможно и ослабление. Так, в опыте, приведенном Пфейффером, культуры вибрионов, полученные из подкожного экссудата вакцинированной свинки, извлеченного через 90 часов, не убивали голубей и более половины зараженных свинок. Возможно, что вибрионы до их гибели внутри лейкоцитов в последние минуты действительно теряют свою вирулентность. Этот опыт показывает нам также, что потеря вирулентности наблюдается и в культурах вибриона, выделенного из организма.

Вибрион, выращенный в водянистой влаге вакцинированных свинок, сохраняет первоначальную вирулентность. Культивированный в крови или в сыворотке таких же животных микроб был вирулентен для свинок в трех опытах из четырех. Это исключение не опровергает общего вышеустановленного правила, так как, вводя свинкам культуры, выращенные на крови или сыворотке, мы в то же время вводим и эти жидкости, которые сами по себе оказывают значительное действие на зараженный организм. Так, по данным Массара и Борде*, сыворотки кроли-

* Ann. de l'Inst. Pasteur, 1891, июль, стр. 434.

ков, вакцинированных против синегнойной бациллы, в силу своих химиотаксических свойств, притягивают лейкоциты других кроликов.

Если нельзя предположить, что в организме вакцинированных свинок вирулентность вибрионов ослабевает, то может быть позволено допустить, что жидкости организма обладают разрушающим токсины действием, подобно свойству, открытому Берингом и Китазато*, у животных, вакцинированных против столбняка, и Эрлихом** у животных, иммунизированных против растительных ядов,— рицина и абрина. И в самом деле, заболевание свинок вибрионом может служить примером токсической инфекции, при которой бактериальный токсин не разрушается в организме вакцинированных животных. Как показали Гамалея*** и Пфейффер****, свинки, совершенно иммунные к живому вибриону, так же чувствительны к его токсину, как и невакцинированные животные. Для того чтобы убить и тех и других, требуется одна и та же доза убитой культуры вибрионов. Если бы в организме вакцинированной свинки хотя бы часть токсина уничтожалась благодаря разрушающему токсин свойству жидкостей, потребовалось бы большее количество убитой культуры, чтобы вызвать смерть иммунной свинки, чем контрольной[71]. Мои собственные опыты подтвердили данные цитированных выше авторов, отметивших, что смертельная доза для вакцинированных и невакцинированных свинок одинакова.

Поражения, которые постоянно наблюдаются у вакцинированных и даже гипервакцинированных свинок после введения им живой, а также и убитой культуры вибрионов, указывают на действие токсина. Мы даже видели, что введение вибриона в глаз вакцинированных свинок вызывает тяжелую офталмию

* Deutsche med. Wochenschr., 1890, N 49, стр. 1113.
** Там же, 1891, N 32.
*** Ann. de l'Inst. Pasteur, 1889, стр. 543.
**** Bahring. Zeitschr. f. Hygiene, т. IX, 1890, стр. 474.

и конъюнктивит. Эти поражения вызваны токсином, так же как и кожный отек, лихорадка и другие болезненные явления, наблюдаемые у вакцинированных свинок.

VI

Резюмируя данные, полученные при изучении приобретенной морскими свинками невосприимчивости к *Vibrio Metchnikovii*, можно притти к заключению, что гуморальная теория иммунитета не объясняет явлений, наблюдаемых в живом организме. Этот пример, который, казалось, должен был служить неоспоримым доказательством в пользу теории иммунитета, основанной на бактерицидных свойствах крови, является, наоборот, наиболее серьезным возражением против такого взгляда. Несмотря на наличие ясно выраженных бактерицидных свойств in vitro, последние не оказывают никакого действия в вакцинированном организме. В то же время этот пример — поведение вибриона в организме вакцинированных свинок,—который казался нам наиболее серьезным возражением или по крайней мере важным исключением из правила, установленного фагоцитарной теорией, явился после анализа фактов подтверждением последней. Мы встречаемся здесь со случаем, когда введенный в иммунный организм микроб вызывает, благодаря своему токсину, значительные поражения, сопровождающиеся воспалительной экссудацией и притоком на поле битвы значительного количества лейкоцитов. Эти клетки, благодаря своим фагоцитарным свойствам, поглощают живых и вирулентных микробов до тех пор, пока еще имеются свободные бациллы. Вибрионы размножаются в жидкой части экссудата, но не развиваются внутри фагоцитов, хотя и сохраняют в течение долгого времени свою жизнеспособность. Однако в конце концов эти клетки разрушают поглощенных вибрионов и таким образом окончательно освобождают организм от агрессоров.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. Вибрионы в подкожном экссудате восприимчивой свинки.

Рис. 2. Свободные и заключенные в лейкоцитах вибрионы в организме вакцинированной свинки. Экссудат, извлеченный через 4 часа после прививки.

Рис. 3. Лейкоцит, наполненный вибрионами и захваченный макрофагом.

Рис. 4. Лейкоцит, разбухший вследствие размножения вибрионов в его содержимом.

Рис. 5. Тот же лейкоцит через несколько часов. Вибрионы частью освободились.

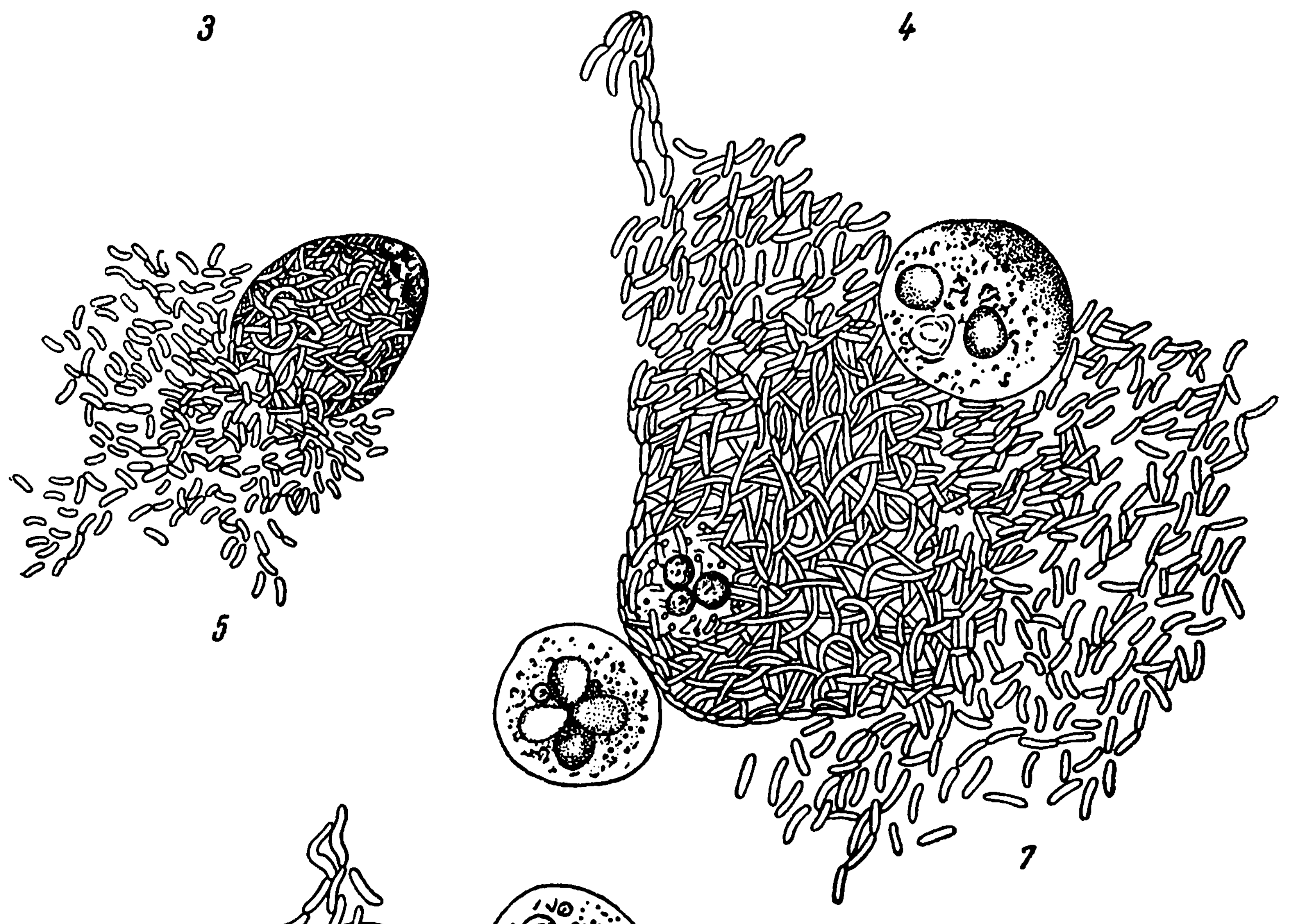
Рис. 6. Три лейкоцита из экссудата, помещенного в термостат. Один из лейкоцитов наполнен вибрионами.

Рис. 7. Те же лейкоциты спустя 1 ч. 50 м. Лейкоцит, содержащий вибрионов, лопнул в нескольких местах.

Рис. 8. Мертвый, содержащий живых вибрионов лейкоцит в экссудате, помещенном в термостат.


1
2


3
4


5
7


6
8

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИММУНИТЕТУ

Сообщение пятое

ИММУНИТЕТ КРОЛИКОВ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ МИКРОБА ХОГХОЛЕРЫ

Каким[72] элементам в иммунном организме присущи бактерицидные свойства? Обладают ли ими жидкости организма или эта способность свойственна клеточным элементам, в частности, фагоцитам, которые разрушают микробов? Этот первостепенной важности вопрос занимает в последнее время главное место в исследованиях по иммунитету.

Четыре первых опубликованных мною сообщения посвящены разрешению этой проблемы. Нам удалось установить (как видно из второго и третьего сообщений), что даже в тех случаях, когда действие фагоцитов некоторыми учеными совершенно отрицалось (как при сибирской язве крыс и голубей), эти клетки все же играют неоспоримую роль; однако следовало еще доказать, что фагоциты разрушают поглощенных ими живых бактерий. Такие доказательства приводились много раз как для сибиреязвенной бактеридии, так и для других микробов и, в частности, для *Vibrio Metchnikovii*. Таким образом, возражения, согласно которым фагоциты способны захватывать исключительно мертвых микробов, окончательно опровергнуты.

С другой стороны, было доказано, что теория, приписывающая бактерицидное действие веществам, циркулирующим в крови или выделяемым клетками вакцинированного организма, не подтверждается при изучении иммунитета. Приводимые некоторыми учеными (Эммерих и ди Маттеи) факты, доказывающие,

по их мнению, существование жидких выделений, способных разрушить бактерий в короткий срок (от 20 минут до 2 часов), оказались неточными (см. наше первое сообщение).

Наилучшим аргументом в пользу гуморальной теории являются свойства сыворотки вакцинированных против *Vibrio Metchnikovii* морских свинок; однако этот аргумент потерял значение с тех пор, как было доказано, что бактерицидное действие жидкостей не проявляется в организме вакцинированной морской свинки (четвертое сообщение).

Приведенные мною данные, так же как и большое количество других прочно установленных в последние годы фактов, окончательно доказали, что *бактерицидные свойства организма связаны с фагоцитами, а не с жидкостями организма.*

Следствием дискуссии по вопросам иммунитета, сосредоточенной вначале вокруг бактерицидных свойств организма, явился углубленный анализ явлений, происходящих в невосприимчивом организме. Гуморальная теория выдвигает два новых фактора, способствующих возникновению невосприимчивости, а именно: свойство жидкостей ослаблять микробов, т. е. препятствовать образованию токсинов, и другое свойство — разрушать токсины, образование которых не могло быть приостановлено. Таким образом, гуморальная теория расчленяется на теорию об ослабляющей способности и теорию об антитоксических, или токсиноцидных, свойствах жидкостей. Эти воззрения стоят сейчас в порядке дня.

Изучение ослабляющей способности жидкостей не представляет трудностей благодаря легкости, с которой удается отделить бактерий от сыворотки вакцинированных животных, на которой они культивируются.

Исследования антитоксических свойств жидкостей гораздо труднее. Обнаруженные вначале в крови животных, вакцинированных против столбняка и дифтерии (Беринг и Китазато), эти свойства были обнаружены впоследствии и в сыворотке кроликов, иммунизированных против пневмококка (Г. и Ф. Клемперер).

Но дифтерия и столбняк представляют тип токсических в основном заболеваний с совершенно особенной локализацией бацилл-возбудителей. Недостатком пневмококка является то, что образуемые им токсины очень слабы и действие их непостоянно. Поэтому для изучения роли антитоксических свойств жидкостей при приобретенном иммунитете мне пришлось избрать другой вид бактерий. Я остановился на микробе хогхолеры, или пнеймоэнтерита свиней. Эта бактерия вызывает у кроликов острое заболевание, сопровождающееся значительной диссеминацией микроба; последний образует активные, всегда одинаково действующие токсины.

Кролик, несмотря на свою чувствительность к микробу хогхолеры, легко иммунизируется против этого заболевания и дает количество крови, вполне достаточное для изучения антитоксических свойств. Другое преимущество микроба хогхолеры — это легкость, с которой даже ничтожные дозы культуры вызывают смертельное заболевание у кроликов.

Прекрасная работа Селяндера*, выполненная под руководством Ру, очень помогла мне в моих исследованиях. Много раз я убеждался в совершенной точности этой работы. Микроб, которым я пользовался в своих исследованиях, выделен во время эпидемии хогхолеры**, свирепствовавшей в Шантили. Он был мне предоставлен проф. Шантемессом, которому спешу выразить свою благодарность.

I. МИКРОБ ХОГХОЛЕРЫ И ЕГО ТОКСИН ***

Микроб хогхолеры, изученный многими исследователями (Сальмон, Селяндер, Корниль и Шантемесс, Фрош, Афанасьев и др.), относится к роду Coccobacillus. Его можно назвать

* Ann. de l'Inst. Pasteur, 1890, стр. 618.

** Описание микроба см. Cornil et Chantemesse. Journ. de l'Anat., 1888, стр. 618.

*** «Токсинами» я называю вещество или вещества, содержащиеся в крови погибших от хогхолеры кроликов и обусловливающие интоксикацию.

видовым именем *Coccobacillus suinum*. Он отличается резко выраженным плеоморфизмом*. Бациллы с закругленными концами образуют более или менее длинные нити, но часто наблюдаются и настоящие кокки. Сферическая форма последних особенно заметна у особей, у которых только одна половина сохранила окраску (метиленовая синька), в то время как другая половина осталась почти бесцветной.

Однако развитие микроба хогхолеры характеризуется не только чередованием нитей, бацилл и кокков. При особых условиях культивирования (которые будут изложены в главе IV) этот микроб принимает вид настоящих стрептококков. Тогда можно видеть в препарате более или менее длинные цепочки, состоящие из овальных или, чаще, круглых клеток. В последнем случае мы безусловно имеем дело с негативными сферическими формами, а не с артроспорами, существование которых предполагалось при других случаях плеоморфизма.

Изменчивость микроба хогхолеры проявляется еще и в другом отношении: в бульонных культурах коккобацилла чрезвычайно подвижна; при выращивании в крови или кровяной сыворотке, так же как и в животном организме, микроб абсолютно лишен подвижности.

В задачи этого исследования не входит описание морфологических и культуральных свойств *Coccobacillus suinum*. Я остановлюсь только на способности этого микроба продуцировать в крови инфицированных кроликов очень активные токсические вещества. Это открытие было сделано Селяндером. Усилив имевшийся у него вирус последовательными пассажами через голубей, Селяндер установил, что прогретая при 58—60° кровь кроликов, павших от молниеносной инфекции, вызывает характерную смертельную интоксикацию у этих животных. Он наблюдал полный параллелизм между вирулентностью микроба и токсичностью крови, прогретой до 60°. Чем вирулентнее ми-

* Ввиду большого интереса, который представляет возбудитель хогхолеры, я предполагаю заняться исследованием его морфологических свойств.

кроб, тем более выражены токсические свойства крови. Кровь, прогретая при более высокой температуре, теряет свою токсичность; при 100° она становится совершенно безвредной. В этом отношении токсин микроба хогхолеры аналогичен токсину дифтерии и столбняка.

У кроликов болезненные явления, сопровождающие острую инфекцию, вызванную внутривенным введением очень вирулентного вируса, вполне соответствуют картине смертельной интоксикации, обусловленной такой же инъекцией токсической крови. В обоих случаях кролик заболевает вскоре после заражения. Преходящее повышение температуры сменяется гипотермией, которая продолжается до самой смерти. В самых острых случаях температура начинает понижаться сейчас же после введения культуры или токсина. Количество лейкоцитов сильно уменьшается в обоих случаях. Дыхание, очень ускоренное с самого начала, замедляется только перед смертью. Параличи, начинающиеся с задней части туловища, распространяются и на переднюю и вместе с предсмертными судорожными явлениями дополняют сходство между картиной инфекции и острой интоксикации. Результаты вскрытия в обоих случаях одинаково отрицательны. Внутренние органы гиперемированы, селезенка немного увеличена, мочевой пузырь пуст; только микроскопическое исследование сразу выявляет основное различие: в то время как кровь зараженных токсином кроликов лишена микробов (результат, подтвержденный посевами), кровь инфицированных животных содержит громадные количества микробов хогхолеры различной формы: диплококков, круглых и овальных бактерий или настоящих кокков.

Итак, нет никакого сомнения, что *Coccobacillus suinum* образует в организме кролика одну или несколько токсических субстанций и что этот токсин выдерживает температуру 54—58° и даже 60°.

В то время как внутривенная инъекция больших доз (от 1,5 $см^3$ прогретой крови) вызывает у кролика смертельную интоксикацию, многократное введение в кровяное русло или

в подкожную клетчатку меньших доз дает прочный иммунитет против чрезвычайно смертельного вируса. Этот результат, полученный впервые Селяндером, нашел подтверждение в моих исследованиях. Способ вакцинации гретой кровью, указанный этим автором, дал мне возможность иммунизировать много кроликов. Производя инъекции с интервалами в несколько дней и иногда несколько недель, я получал после введения крови, общее количество которой превышало вдвое наименьшую смертельную дозу, иммунитет без единой потери.

II. ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ СЫВОРОТКА ВАКЦИНИРОВАННЫХ КРОЛИКОВ БАКТЕРИЦИДНОЙ ИЛИ АНТИТОКСИЧЕСКОЙ

Испытание вакцинированных гретой кровью кроликов всегда производилось при помощи свежей крови голубей или кроликов, павших от заражения микробом хогхолеры. Кровь вводилась под кожу вакцинированных кроликов. Мы избегали внутривенных инъекций, так как они всегда оказывались смертельными для этих кроликов, хотя посевы крови и органов, взятых после гибели животных, иногда оставались стерильными.

В то время как зараженные подкожно контрольные кролики погибали через 24 часа или позже, у вакцинированных животных после пробного заражения наблюдалось только нагноение на месте инокуляции.

Через различные промежутки времени (5, 6, 7, 11, 13, 16, 19, 50 дней после испытания) у кроликов, совершенно оправившихся от недомогания, при соблюдении самых строгих правил асептики, брали артериальную кровь; полученную после свертывания сыворотку разливали в пробирки, по 5—10 см^3 в каждую, и засевали одной петлей крови голубя или кролика, погибших от заражения микробом хогхолеры. Так же поступали с сывороткой чистых, т. е. невакцинированных, кроликов.

Во всех без исключения случаях в сыворотке как иммунных, так и невакцинированных кроликов развивалась обильная культура *Coccobacillus suinum*. Уже спустя несколько часов после

посева замечалось легкое однородное помутнение всей сыворотки. На следующий день сыворотка содержала громадное количество бацилл хогхолеры. Как это ни странно, во всех случаях, без единого исключения, рост в сыворотке вакцинированных кроликов был пышнее, чем в сыворотке невакцинированных[73].

При микроскопическом исследовании в этих культурах наблюдались овальные бактерии в виде моно- и диплобацилл. Цепочки из четырех и более клеток встречались только в исключительных случаях в сыворотке как вакцинированных, так и невакцинированных животных. Отсюда можно сделать заключение, что *микробы хогхолеры дают пышные культуры в сыворотке как вакцинированных, так и невакцинированных кроликов, сохраняя в этих условиях нормальный вид и расположение*.

Но, может быть, сыворотка вакцинированных кроликов, не обладая свойством убивать микробов или тормозить их развитие, обладает способностью разрушать продуцируемые ими токсические вещества или препятствовать их действию на организм? Для выяснения этого вопроса мы пользовались методом, примененным Берингом. Мы оставляли способное убить кролика количество токсической крови (т. е. прогретую в течение часа при 58° кровь погибших от молниеносной инфекции животных) в соприкосновении с сывороткой вакцинированных и гипервакцинированных против микроба хогхолеры кроликов. Один объем токсической крови, разведенный одним объемом дистиллированной воды, смешивался с двумя или, чаще, четырьмя объемами сыворотки иммунных кроликов. Смесь оставлялась в лаборатории или в холодном месте на 5, 16, 18, 23, 24 и 48 часов.

Такие же количества разведенной равным объемом воды токсической крови были в такой же пропорции смешаны с сывороткой чистых, невакцинированных, кроликов. Смеси были оставлены на такие же промежутки времени в таких же условиях, как и смеси токсической крови и иммунной сыворотки.

Пять опытов, поставленных с этими смесями, показали полное отсутствие антитоксических свойств в сыворотке. Несмотря на колебания в индивидуальной восприимчивости (отмеченные

уже Селяндером в его сообщении, стр. 557), пять кроликов, которым были введены смеси токсинов и сыворотки вакцинированных животных, погибли через 45 мин., 1 ч. 7 м., 1 ч. 25 м., 14 и 40 часов.

Кролики, привитые смесью токсической крови и сыворотки чистых животных, также пали через 8 мин., 1 ч. 10 м., 2 часа и 2 ч. 10 м. Пятый кролик погиб только на 11-й день после заражения. Итак, несмотря на длительное выживание этого чистого кролика, сыворотка как чистых, так и иммунных животных не оказывает никакого влияния на токсины микроба.

Различия, которые наблюдались в сроке наступления смерти, следует скорее всего отнести за счет индивидуальной чувствительности животных к токсину.

Контрольные кролики, получившие только токсическую кровь без всякой сыворотки, погибли в промежуток времени от 1 ч. 15 м. до 4 ч. 8 м. после инъекции.

Кровь, которой мы пользовались в опытах по определению антитоксических свойств сыворотки вакцинированных кроликов, была извлечена через 5, 11, 13 и 19 дней после пробной инокуляции, когда кролики оправились от недомогания. В одном опыте с кровью гипервакцинированного кролика кровопускание было сделано через 48 дней после пробной инокуляции живого вируса и через 4 дня после внутривенного введения 2 см^3 токсической крови, прогретой при 58 °.

Итак, приведенные факты не дают оснований допустить наличие антитоксических свойств в сыворотке кроликов, иммунных к смертельному вирусу микроба хогхолеры[74].

III. ОБЛАДАЕТ ЛИ СЫВОРОТКА ВАКЦИНИРОВАННЫХ КРОЛИКОВ СВОЙСТВОМ ОСЛАБЛЯТЬ МИКРОБОВ ХОГХОЛЕРЫ

Перейдем теперь к определению вирулентности *Coccobacillus suinum*, культивированного в сыворотке вакцинированных кроликов.

Эти культуры, введенные внутривенно или подкожно, вызывали во всех без исключения случаях смертельное заболева-

ние, но животные всегда погибали позже, чем контрольные кролики, получавшие культуру, выращенную в сыворотке невакцинированных животных. Так, контрольные кролики погибли через несколько часов после внутривенного введения микробов, культивированных в нормальной сыворотке, в то время как те же дозы культуры, выращенной на сыворотке иммунных кроликов, вызывали смерть кроликов на 3—5-й день. Животные выживали еще дольше после подкожного введения тех же культур.

Ввиду того, что культуры, выращенные в сыворотке вакцинированных кроликов, всегда вызывали смертельное заболевание, трудно сделать заключение, что микробы претерпели значительное ослабление в этой иммунной сыворотке. Однако последняя все же оказывает некоторое влияние на *Coccobacillus suinum*, так как заболевание длится дольше.

Для выяснения этого вопроса необходимо отделить микробов, выращенных в сыворотке вакцинированных кроликов, от самой жидкости, так как не исключена возможность, что именно сыворотка сама по себе удлиняет течение болезни у зараженных кроликов.

Единственным способом отделить микробов хогхолеры от среды, на которой они дают обычно общее помутнение, является фильтрация. Я применял фильтры из бумаги, через которые пропускал жидкую часть культуры, после чего фильтр промывался несколькими кубическими сантиметрами физиологического раствора поваренной соли. Несмотря на это промывание, часть веществ сыворотки все же адсорбировалась микробами, которые, как известно, покрыты желатинообразной оболочкой.

Кроме этого неудобства, имеются и другие. Бумажный фильтр пропускает много микробов, которые проходят вместе с сывороткой и промывной жидкостью. Другая часть бацилл пристает к бумаге. Снимая их стерильной кисточкой с фильтра, удается собрать только незначительное количество микробов, которое к тому же разбавляют раствором NaCl 7/1000.

Желая составить представление о влиянии, которое может оказать подобный метод, я провел сравнительный опыт с культурой микробов хогхолеры, выращенной на сыворотке нормального невакцинированного кролика. Кролик, зараженный внутривенным введением 1 см³ такой культуры, погиб через 7 часов, другой, получивший остатки после фильтрации 1 см³ той же культуры, погиб только через 21 час (вес обоих кроликов был почти равен: 1630 и 1650 г). Таким образом, значительное запоздание объясняется потерей микробов, обусловленной фильтрацией и промыванием.

Но, несмотря на все причины, ослабляющие патогенное действие бацилл, культивированных на сыворотке вакцинированных кроликов, смерть животных, зараженных фильтрованными и отмытыми, как было выше указано, культурами, росшими на иммунной сыворотке, всегда наступает скорее, чем при введении нефильтрованной культуры. В одном опыте кролик, получивший осадок с фильтра, погиб через 15 часов, в то время как контрольный кролик, которому была введена нефильтрованная культура, пал только через 108 часов. Иногда смерть животных при заражении бациллами, по возможности отмытыми от сыворотки, наступает позже, но все же в этих случаях сказывается влияние сыворотки. Так, два кролика, зараженные осадком с фильтра, погибли через 29 и 40 часов, а контрольные животные, привитые той же нефильтрованной культурой, пали через 85 часов и 244 часа.

Запоздалая смерть после заражения культурой с иммунной сыворотки является не следствием истинного ослабления, а скорее специфического действия сыворотки; последнее должно проявляться и тогда, когда вводимые микробы выращены на обычных средах и к ним прибавлено немного сыворотки вакцинированного животного. Эксперименты полностью подтверждают это предположение, как это будет доказано в следующей главе.

Сыворотка вакцинированных кроликов действует на самых вирулентных бацилл хогхолеры (например, на бацилл, выделен-

ных из крови кроликов или голубей); но в то время как культура, выращенная в иммунной сыворотке, вызывает только запоздалую гибель, смесь сыворотки с вирулентными коккобациллами дает преходящее заболевание.

Бульонные разводки, полученные путем посева коккобацилл, выращенных на иммунной сыворотке, по меньшей мере так же вирулентны, как и культуры, полученные на сыворотке чистых кроликов и затем перевитые в бульон.

Из всех этих фактов *нельзя сделать вывода, что вирулентность бацилл хогхолеры, культивируемых на иммунной сыворотке, ослабевает.*

Ввиду того что вирулентность и свойство микроба продуцировать токсины находятся в связи, интересно выяснить, приобретает ли сыворотка вакцинированных животных, в которой развивается коккобацилла, токсические свойства.

Засеем одной петлей вирулентной крови две пробирки, в одной из которых находится сыворотка вакцинированного, в другой, контрольной,— невакцинированного кролика. Пятидневные культуры простерилизуем в течение часа при 58°. Результат инокуляции этих убитых культур в ушную вену кролика покажет, имеются ли токсические вещества в иммунной сыворотке, на которой развивался микроб. Два поставленных с этой целью опыта доказали, что убитые культуры вызывают ясно выраженное заболевание, сопровождающееся слабостью и повышением температуры. Различия, которые были отмечены, объясняются индивидуальной восприимчивостью кроликов. Это объяснение тем более приемлемо, что в одном опыте именно кролик, зараженный культурой с иммунной сыворотки, реагировал сильнее, в то время как в другом опыте имело место обратное.

Изучение вирулентности культур, полученных при выращивании на иммунной сыворотке, показало отсутствие в этих условиях ослабления микроба, но, с другой стороны, было установлено выраженное влияние сывороточной среды на течение заболевания. Изучим ближе последнее свойство.

IV. ПРЕДОХРАНИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ СЫВОРОТКИ ВАКЦИНИРОВАННЫХ КРОЛИКОВ

Мы уже упоминали, что сыворотка вакцинированных кроликов предохраняет животных от заражения микробом хогхолеры; эти результаты постоянны и могут быть получены не только при введении сыворотки и вирулентной крови в одно и то же место, но даже в разные и отдаленные друг от друга места. У кроликов, которым введена под кожу одного бока вирулентная кровь в количестве, достаточном, чтобы вызвать смерть контрольного животного, а под кожу другого бока — сыворотка вакцинированного кролика, на месте инъекции развивается лишь нагноение, и животные всегда выздоравливают. Сыворотка, введенная в вену, также предохраняет кроликов от смертельной дозы вируса, введенного подкожно.

Сыворотку можно ввести одновременно с вирусом или предварительно. Так, кролик, получивший внутривенно 4,5 см^3 сыворотки вакцинированного кролика, прекрасно перенес подкожную инъекцию 0,33 см^3 вирулентной крови (смертельная доза для контрольного животного).

Сыворотка вакцинированных кроликов совершенно предохраняет животных против подкожной инокуляции, но при внутривенном заражении она только отдаляет гибель. В одном опыте после введения в ушную вену 3,5 см^3 вирулентной крови кролик, предварительно получивший 3,5 см^3 иммунной сыворотки, пал через 42 часа, в то время как контрольное животное, не защищенное сывороткой, погибло через 5 ч. 20 м. Возможно, что введение бо́льших доз сыворотки оказалось бы более эффективным.

Минимальная доза сыворотки, защищающая животное от смертельного заболевания (после подкожной инокуляции вируса) равна 0,5 см^3. В одном эксперименте 0,25 см^3 сыворотки не предохранило кролика от смерти, но она наступила через пять дней после гибели контрольного животного.

Сыворотка всех кроликов, вакцинированных против микроба хогхолеры, обладает предохраняющими свойствами. Сыворотка,

полученная из крови через пять дней после испытания живым вирусом, так же активна, как и сыворотка, приготовленная из крови, взятой в более поздние сроки.

Вакцинирующие[75] свойства сыворотки зависят гораздо более от количества токсинов, введенных вакцинированным кроликам, чем от действительной невосприимчивости к токсину. Этот вывод основан на нескольких наблюдениях, которые мне удалось сделать в течение моих исследований. Так, кролик, вакцинированный более чем достаточным количеством вирулентной крови (4 $см^3$) и перенесший инокуляцию вирулентной крови, погиб в конце концов с явными признаками генерализованной инфекции, вызванной микробом хогхолеры, несмотря на то, что сыворотка, взятая за несколько дней до смерти, была настолько активна, что 0,5 $см^3$ ее предохранило кролика от смертельного заражения вирулентной кровью, введенной в подкожную клетчатку.

С другой стороны, сыворотка выздоровевших от хогхолеры благодаря введению иммунной сыворотки кроликов не предохранила других кроликов от смертельного заболевания. Все же упомянутые выше выздоровевшие кролики приобрели иммунитет против сильно вирулентного вируса.

Эффективность сыворотки вакцинированных кроликов, которые не приобрели полной невосприимчивости к хогхолере, зависит, повидимому, от предварительного введения довольно больших количеств токсической крови.

Попытки лечить предварительно зараженных кроликов предохранительной кроличьей сывороткой были немногочисленны. Они до сих пор не дали положительных результатов, возможно, вследствие быстроты, с которой хогхолера протекает у этих животных. Возможно, что при увеличении числа опытов можно было бы добиться лучших результатов, но изучение этого вопроса не входило в задачи настоящей работы. Мы вернемся к нему позже.

Опыты по предохранению от смертельного заболевания при помощи сыворотки доказывают в достаточной степени эффек-

тивность этой жидкости, извлеченной из организма вакцинированных кроликов.

Но сыворотка является очень сложной смесью, которую никак нельзя отождествлять с кровяной плазмой; поэтому очень интересно выяснить с большей точностью предохраняющую способность каждой из ее составных частей. К несчастью, выделение различных компонентов кроличьей крови, а следовательно, решение этой проблемы при теперешнем состоянии наших научных методов невозможно. Поэтому остается неизвестным, связаны ли предохранительные вещества сыворотки с плазмой или с клеточными элементами. Что касается последних, то я должен упомянуть, что кровь вакцинированных кроликов содержит большее количество лейкоцитов, чем нормальная.

С целью содействовать выяснению этой проблемы я поставил несколько опытов с отечной жидкостью, полученной путем остановки циркуляции. Трем вакцинированным кроликам, сыворотка которых обладала высокими предохранительными свойствами, были наложены у основания уха резиновые кольца. На следующее утро уши отвисли вследствие накопления отечной жидкости. Последнюю удалось легко извлечь пипетками (предварительно простерилизованными над пламенем). Она оказалась совершенно прозрачной и содержала лишь незначительное количество лейкоцитов. Тем же способом мне удалось получить отечную жидкость у трех невакцинированных кроликов.

Следы вирулентной крови, посеянные на отечную жидкость вакцинированных и контрольных животных, дали довольно хороший рост микробов хогхолеры. Но в то время как в жидкости вакцинированных животных микробы развивались главным образом в виде цепочек, состоявших из овальных бацилл или кокковых форм, в жидкости контрольных кроликов наблюдались только моно- или диплобациллы. Различие в росте коккобацилл в отечной жидкости иммунных и неиммунных кроликов тем более поразительно, что в сыворотке это различие почти незаметно.

При введении в вену, в глаз, или под кожу культуры, выращенные на отечной жидкости вакцинированных и контрольных животных, оказались одинаково активными.

Незначительные различия, которые были нами отмечены, не имеют никакого значения и объясняются различием в весе животных и другими индивидуальными особенностями вакцинированных кроликов.

Эти опыты доказывают, что между действием отечной жидкости и сыворотки вакцинированных животных существует значительная разница. Они, между прочим, свидетельствуют и о том, что рост бактерий (в виде стрептобацилл вместо диплобацилл) не имеет никакого отношения к их вирулентности. Это поразительное различие между сывороткой, приготовленной вне организма, и отечной жидкостью, извлеченной непосредственно из организма, показывает, насколько неосторожно делать заключения на основании свойств сыворотки о явлениях, происходящих в вакцинированном организме. Поэтому необходимо изучать свойства последнего.

Это же положение вытекает из того факта, что предохраняющая активность сыворотки не может быть объяснена ни бактерицидными, ни антитоксическими, ни ослабляющими свойствами этой жидкости. Если предохранительная сыворотка не проявляет никакого действия на бактерию и ее токсины, она должна оказывать влияние на организм, подвергающийся лечению.

V. СВОЙСТВА МИКРОБА ХОГХОЛЕРЫ В ОРГАНИЗМЕ ВАКЦИНИРОВАННЫХ КРОЛИКОВ

1. Трудно поверить, что коккобацилла хогхолеры с ее тонкой оболочкой и нежным строением в состоянии длительное время сохраняться в организме, совершенно невосприимчивом к этому микробу. Однако при введении ее под кожу вакцинированным кроликам она вызывает очень значительное нагноение и сохраняется в живом организме в течение приблизительно трех недель. В гное, извлеченном из подкожного абсцесса вакцинированного кролика через несколько дней и позже,

можно обнаружить при микроскопическом исследовании большое количество живых или мертвых лейкоцитов, обычно не содержащих микробов. Но достаточно посеять немного гноя в бульон, чтобы получить обильную и всегда сильно вирулентную культуру *Coccobacillus suinum*.

Однако в конце концов микроб погибает, и, если извлечь гной приблизительно через три недели после инокуляции вируса, засеянный им бульон остается совершенно прозрачным и стерильным.

Довольно часто подкожный абсцесс открывается наружу, освобождая животное от значительного количества гноя; в других случаях абсцесс не вскрывается и медленно резорбируется. Через два месяца после инокуляции абсцесс еще довольно велик и содержит очень густой белый гной; с течением времени он уменьшается и гной превращается в буроватую массу меньшей густоты. Во всех этих случаях гной стерилен и не содержит никаких следов разрушенных микробов.

Бактерии, сохраняющиеся так долго в невосприимчивом организме, в конце концов погибают, но их смерть наступает не в жидкости, а внутри фагоцитов. Если извлечь гной спустя 48 часов после подкожного введения вируса вакцинированному кролику, в нем при микроскопическом исследовании уже не удается обнаружить микробов. Но легко убедиться, что в капле гноя, помещенной в термостат при 38°, некоторое число лейкоцитов содержит скопления бактерий, которые окрашиваются самым нормальным образом. Эти бактерии имеют формы маленьких овальных бацилл, диплобактерий, а также цепочек. Они развиваются в гнойных тельцах, наполняющих жидкость, в которой они образуют постоянную культуру.

Эти факты доказывают, что микробы были поглощены в живом состоянии лейкоцитами гноя, причем некоторые из них сохранились и, будучи перенесены в условия, неблагоприятные для фагоцитов, размножились в гнойной жидкости.

Эта продолжительная сопротивляемость поглощенных бактерий позволяет понять, что при некоторых неблагоприятных

для организма кролика условиях микроб может размножаться и убить хозяина. Этим легко объяснить и упомянутый в предыдущем разделе случай, когда вакцинированный кролик погиб после вирулентного заражения при явлениях пиэмии. Последняя была вызвана микробом хогхолеры и развилась через месяц после последней инокуляции вируса.

2. Приведенное наблюдение делает вероятным предположение, что микроб, который сохраняется длительное время в организме иммунного кролика, в конце концов адаптируется к этой среде и при благоприятных условиях наводняет организм. Это могло бы также служить доказательством того, что захваченные фагоцитами коккобациллы сохраняют не только жизнеспособность, но и вирулентность. Убедиться в сохранении последней можно легко благодаря тому обстоятельству, что очень малых доз вируса достаточно, чтобы вызвать смертельное заболевание у кроликов.

Гной невосприимчивых кроликов, в котором бактерии хогхолеры заключены в лейкоцитах, вирулентен. В этом важном факте я имел возможность убедиться много раз. Гной, извлеченный через 48 часов после заражения вакцинированного невосприимчивого кролика, убивал животное через 40 часов после введения в ушную вену. В других опытах вирулентность была выражена еще резче. Капля гноя, извлеченная через четыре дня после инокуляции вакцинированного кролика и введенная в ушную вену чистого, вызывала смерть животного от хогхолеры менее чем через 21 час после заражения. При исследовании этого гноя микробы не были обнаружены. В опыте с другим иммунным кроликом, выдержавшим несколько вирулентных инокуляций, гной, введенный в ушную вену чистому кролику, вызвал гибель животного через 29 ч. 20 м. Этот гной был извлечен через 17 дней после заражения вакцинированного кролика токсической кровью. При резкой вирулентности образовавшегося на месте инокуляции гноя сыворотка того же кролика обладала сильно выраженными предохраняющими свойствами. 1 $см^3$ обильной культуры, выращенной в этой сыворотке, убил

кролика при внутривенном введении только через 78 часов. Однакоже имеется громадное различие между неисчислимым количеством микробов, содержащихся в обильной культуре, и несколькими особями, которые находились в гное и которых не удавалось обнаружить при микроскопическом исследовании.

Из этих опытов видно, что фагоциты гноя *вакцинированных кроликов содержат живых и вирулентных микробов*; *что гной, образовавшийся на месте введения микробов, не обладает предохраняющими свойствами, которые так характерны для сыворотки тех же вакцинированных животных.*

3. Если микробы в течение долгого времени остаются живыми и сохраняют свою вирулентность в организме, но все же не наводняют его, мы всегда склонны допустить наличие в крови антитоксических свойств. Микроб, несмотря на вирулентность, не оказывает вредного влияния, потому что его токсины разрушаются по мере их образования. Отсутствие антитоксических свойств в кровяной сыворотке, доказанное во втором разделе, не является достаточным аргументом в пользу этого мнения, так как известно, что явления, имеющие место в живом организме, сильно отличаются от тех, которые наблюдаются в сыворотке вне организма.

Итак, посмотрим, как относятся вакцинированные кролики к токсинам. Этот вопрос уже изучался Селяндером (l. с., стр. 564), который пришел к заключению, что «можно приобрести иммунитет к микробу при отсутствии невосприимчивости к токсину». Этот вывод был сделан на том основании, что кролики, иммунные к очень вирулентному вирусу, погибают при введении ничтожных количеств токсической крови. Из трех вакцинированных Селяндером кроликов одному токсин введен через 18 дней после испытания смертельным вирусом, другому — через 19 и третьему — через 27 дней. У этих кроликов восстановился их первоначальный вес, они были совершенно здоровы и, несмотря на это, все погибли при тех же явлениях и в те же сроки, что и контрольные.

По приглашению Селяндера я присутствовал в качестве свидетеля при этих опытах, правильность которых могу удостоверить. Несмотря на то, что чувствительность вакцинированных кроликов к токсину была уже установлена Селяндером, я все же хотел в этом убедиться еще раз в собственных экспериментах. С этой целью я ввел минимальные смертельные дозы крови внутривенно трем вакцинированным кроликам спустя 21, 62 и 109 дней после последнего испытания вирулентным вирусом. Первый кролик, который 4 раза подвергался испытанию живым вирусом, сильно похудел, но два других кролика совершенно оправились после испытания и значительно прибавили в весе. И, однако, все три кролика оказались очень чувствительными к токсической крови и погибли раньше, чем невакцинированные контрольные животные. *Токсины, введенные в кровь вакцинированных кроликов, не были нейтрализованы или разрушены в организме.*

Вакцинированные кролики очень чувствительны и к несмертельным дозам токсина. Эти дозы, введенные в ушную вену, вызывают у них общее недомогание и повышение температуры, совершенно так же, как и у невакцинированных контрольных кроликов. Даже токсическая кровь, прогретая при 60°, оказывает одинаковое действие на иммунных к живым микробам кроликов и на чистых животных.

Токсины, введенные под кожу, тоже одинаково действуют на вакцинированных и контрольных кроликов.

Все приведенные факты доказывают, что *приобретенный к микробу хогхолеры иммунитет не зависит от антитоксических свойств иммунного организма.* Невосприимчивость вакцинированных кроликов, фагоциты которых содержат вирулентных микробов, не является следствием антитоксических свойств организма.

4. Ввиду того что токсины не разрушаются в организме вакцинированных кроликов, можно предположить, что последние освобождаются от токсических веществ благодаря повышенному диурезу. Трудности, на которые приходится

наталкиваться при получении достаточных количеств чистой мочи для точного изучения ее токсических свойств, заставили меня пока удовольствоваться исследованием выделенной мочи.

Как при медленном, так и при остром течении заболевания задержки мочи не происходит, и только в исключительных случаях на вскрытии находят наполненный мочевой пузырь. Измерение количеств выделяемой в течение болезни мочи свидетельствует о некотором повышении диуреза при хогхолере кроликов.

При проведенном мною сравнительном наблюдении двух зараженных подкожно вирулентным микробом кроликов, из которых один был вакцинирован, а другой служил в качестве контроля, оказалось, что выделенное последним количество мочи было больше, чем у первого, как до, так и после заражения.

Из этих опытов можно вывести только одно заключение, что интоксикация не вызывает задержки мочи у кроликов.

5. Из всех различий, которые были установлены у вакцинированных и контрольных кроликов, самым существенным безусловно является различие в механизме защитного действия фагоцитов.

Если невакцинированному кролику ввести в подкожную клетчатку смертельную дозу сильно вирулентной культуры, развивается гиперемия окружающих сосудов, но диапедез при этом незначителен и фагоцитоз наблюдается редко. На месте инъекции образуется мягкая, малозаметная припухлость. У вакцинированного кролика, наоборот, припухлость более заметна и плотной консистенции; диапедез значителен и фагоцитоз чрезвычайно выражен.

Если введенный вирус менее активен, припухлость у невакцинированных кроликов постепенно увеличивается и также содержит лейкоциты. В случае выздоровления образовавшийся на месте инъекции густой гной состоит из больших скоплений лейкоцитов.

Массар в сообщении, помещенном в этом же номере «Annales», отмечает, что вирулентные микробы хогхолеры, введенные в стеклянных трубочках в брюшную полость, вызывают слабое

притяжение лейкоцитов у восприимчивого кролика и, наоборот, очень сильное у вакцинированных животных.

Таким образом, имеется явный параллелизм между сопротивляемостью животного и активностью фагоцитов. Подкожное введение токсической крови, прогретой при 58—60°, также вызывает различную лейкоцитарную реакцию у вакцинированных и контрольных животных. В то время как у первых с самого начала развивается плотная опухоль, содержащая большое количество иммигрировавших лейкоцитов, у контрольных кроликов последние лишь в небольшом количестве встречаются в мягкой припухлости. Только позже, когда наступает период выздоровления, количество лейкоцитов у этих животных увеличивается и опухоль становится более плотной.

Эти данные находятся в полном соответствии с явлениями лейкоцитоза у инфицированных микробами хогхолеры или зараженных их токсинами кроликов. У вакцинированных кроликов число лейкоцитов значительно повышается, тогда как у контрольных оно резко снижается. Вериго в работе, выполненной в моей лаборатории, впервые установил этот факт и доложил об этом в своем сообщении.

Как видно из всего сказанного в этом разделе, фагоциты, направляясь к микробам, поглощая их в живом и вирулентном состоянии, разрушая их в конце концов в своей протоплазме, выполняют в высокой степени важную функцию. Их роль в невосприимчивости вакцинированных кроликов к микробу хогхолеры тем более значительна, что неизвестны какие-либо свойства, способные разрушать образуемые этими микробами токсические продукты.

VI. НЕВОСПРИИМЧИВОСТЬ КРОЛИКОВ, ЛЕЧЕННЫХ СЫВОРОТКОЙ

Остается исследовать явления, происходящие в организме невакцинированных кроликов, которые защищены против вирулентного заражения сывороткой вакцинированных кроликов.

Введем по 0,25 см^3 сильно вирулентной крови под кожу уха кролику, предварительно получившему 3 см^3 сыворотки внутривенно, и столько же вирулентной крови в то же место контрольному кролику, не защищенному сывороткой. Спустя несколько часов извлечем немного жидкого экссудата, образовавшегося на месте инокуляции у обоих кроликов; в этом экссудате почти нет лейкоцитов, но он содержит громадное количество микробов хогхолеры. Контрольное животное погибает через 9 ч. 45 м. после инъекции. Сосуды уха сильно гиперемированы. Извлеченная на месте инъекции капля экссудата мутна, содержит громадное количество микробов, но лейкоцитов в ней нет.

Так как в этом случае действие микробов было очень быстрым (после подкожной инъекции кролики обыкновенно погибают через 24 часа и позже), я ввел леченному кролику еще 4 см^3 той же сыворотки в вену здорового уха. Кролик явно болен, гиперемированное ухо отечно. В жидком экссудате масса бактерий хогхолеры и небольшое количество лейкоцитов, из которых некоторые наполнены микробами.

На следующий день кролик начинает поправляться. Отек уха увеличивается; в мутном экссудате наряду с микробами хогхолеры встречается много лейкоцитов, большое количество которых содержит хорошо окрашивающихся метиленовой синькой микробов.

Для того чтобы выяснить, в каком состоянии находятся бактерии в начале выздоровления, когда экссудат содержит уже много фагоцитов, я ввел три капли его под кожу уха чистому кролику. Последний погиб через 15 часов, что свидетельствует о большой вирулентности микробов, из которых часть была захвачена лейкоцитами, но большое количество оставалось свободным в отечной жидкости.

Через 48 часов после начала опыта у леченного кролика развивается объемистый густой экссудат, содержащий массу лейкоцитов, но при микроскопическом исследовании бактерии не обнаружены ни вне, ни внутри фагоцитов. Однако и этот гной содержит еще вирулентных микробов. Введенный под ко-

жу уха чистому кролику гной вызвал гибель животного через 51 ч. 30 м. с типичными симптомами хогхолеры и множеством бацилл в крови.

Этот опыт ясно доказывает, что выздоровление наступило не вследствие бактерицидного и ослабляющего влияния жидкостей организма, но благодаря вмешательству фагоцитов, захвативших бактерий и предохранивших организм от их вредоносного действия.

У кроликов, леченных предохранительной сывороткой, бациллы хогхолеры вызывают местное нагноение, которое держится продолжительное время совершенно так же, как и у вакцинированных кроликов. Этот гной тоже в течение длительного периода содержит бактерий, вирулентность и жизненность которых могут быть легко установлены. Подкожный гной, извлеченный у выживших благодаря введению сыворотки кроликов и разведенный в физиологическом растворе NaCl, вызывает смертельную инфекцию у чистых кроликов. Даже извлеченный спустя 13 дней после инокуляции вируса гной, введенный внутривенно, вызвал смерть чистого животного через 20 часов со всеми признаками острой инфекции хогхолеры.

У кроликов, леченных сывороткой, еще долго в фагоцитах гноя сохраняются вирулентные микробы, что не препятствует установлению у них нормальной температуры и вполне хорошего самочувствия: такой результат не обусловлен бактерицидным или ослабляющим действием жидкостей. И тем меньше оснований объяснять это антитоксическими свойствами, что сыворотка кроликов (как мы видели в разделе IV), предохраненных от гибели сывороткой вакцинированных животных, не обладает предохранительными свойствами. Кроме того, мы видим, что антитоксические свойства отсутствуют даже у кроликов, иммунизированных токсинами, хотя сыворотка этих животных обладает резко выраженным предохранительным действием.

Следовательно, не микроб меняется под влиянием предохранительной сыворотки, а леченный организм[76].

Из всех изложенных выше данных можно сделать заключение, что выживание невакцинированных, но леченных сывороткой кроликов обусловлено повышенной защитной активностью фагоцитов. Позволительно поэтому высказать предположение, что *действие предохранительной сыворотки на примере хогхолеры кроликов основано на стимулировании фагоцитов в борьбе против бактерий и на ослаблении их чувствительности к токсинам*[77].

VII. ВЫВОДЫ

1. Сыворотка вакцинированных против микробов хогхолеры кроликов не обладает бактерицидными или антитоксическими свойствами.

2. Эта сыворотка не обладает способностью ослаблять вирулентность микробов хогхолеры.

3. Несмотря на отсутствие этих свойств, сыворотка вакцинированных кроликов предохраняет чистых животных от смертельного заболевания.

4. Предохраняющие свойства не обнаружены в жидкости отеков, вызванных задержкой кровообращения.

5. Бактерицидное действие в организме вакцинированных кроликов связано с фагоцитами.

6. В гное вакцинированных кроликов вирулентность микробов сохраняется долгое время.

7. Организм вакцинированных кроликов очень чувствителен к токсинам микробов хогхолеры и не обладает антитоксическими свойствами.

8. Фагоциты играют очень важную роль в невосприимчивости вакцинированных кроликов.

9. Фагоциты играют также очень большую роль в невосприимчивости невакцинированных, но леченных предохранительной сывороткой кроликов. Возможно, что в этих условиях сыворотка оказывает стимулирующее влияние на фагоциты

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИММУНИТЕТУ

Сообщение шестое

О ВНЕКЛЕТОЧНОМ РАЗРУШЕНИИ БАКТЕРИЙ В ОРГАНИЗМЕ

I

Процессы[78], происходящие в живом организме, настолько сложны, что при установлении для них каких-либо правил надо всегда ожидать исключений, нередко многочисленных.

Кому не известно, что раковина у моллюсков и зубы у позвоночных являются главными средствами защиты? А сколько исключений из этого правила! Наряду с голыми моллюсками или обладающими тонкой, как бумага, раковиной и быстро плавающими мы видим других, спасающихся от врагов благодаря выделению чернильной жидкости; мы знаем позвоночных животных, которые вместо зубов защищаются клювом и когтями. В связи с этим было естественно предположить, что кроме фагоцитарной реакции как основной защиты животных от инфекции существуют другие способы борьбы с поражением организма.

Поэтому каждый раз, когда в течение моих двенадцатилетних исследований я встречался с реакцией фагоцитоза как реакцией защиты низших и высших организмов от вторгающихся паразитов* (палочек, кокков, грибков, червей), я никогда

* См. при болезни дафний Virchow's Archiv, т. XCVI, 1884, стр. 191; при рожистом стрептококке — там же, 1887, стр. 225; при других инфекциях — там же, т. CXIV, 1888, стр. 490 и др.

не забывал отметить, что наряду с фагоцитозом могут существовать другие способы защиты, которые в настоящее время еще ускользают от нас.

Многие ученые всех стран упорно изучают этот вопрос, и опубликовано значительное количество работ, доказывающих, что животный организм обладает очень действенным бактерицидным началом, совершенно не зависящим от фагоцитарной деятельности. Нет необходимости напоминать читателю о том, что говорилось по поводу бактерицидной способности жидкостей организма, послужившей базой для нескольких теорий иммунитета. Я ограничусь упоминанием основных выводов из этих опытов. Несмотря на открытие целого ряда фактов, подтверждающих бактерицидное свойство кровяной сыворотки и других жидкостей организма, все попытки проследить механизм их действия в самом организме окончились полной неудачей. Даже в таких случаях, когда бактерицидное действие жидкостей наиболее выражено, как, например, при разрушении сибиреязвенной палочки в крови крыс, холерного вибриона в крови свинок, вакцинированных против этих микробов, легко было констатировать, что процессы, происходящие in vitro, не тождественны таковым в организме.

Казалось, были готовы оставить гуморальную теорию, когда один из ее наиболее авторитетных сторонников, Пфейффер, руководитель научных исследований Института Коха в Берлине и автор многих ценных открытий, представил в ее пользу новые, необычайно важные и неоспоримые доказательства. Не довольствуясь, как его предшественники, изучением влияния жидкостей вне организма, он пытался показать при помощи простого и демонстративного метода механизм разрушений микробов в инфицированном организме. Ему удалось сделать заключение, что животное, иммунизированное против холерного или других вибрионов, освобождается от этих вибрионов благодаря внеклеточному разрушению их при помощи жидкостей организма; этот процесс не имеет ничего общего с деятельностью фагоцитов.

До опубликования этого открытия Пфейффер в целом ряде сообщений (1889—1894) освещал проблему резистентности организма против микробной инвазии. С самого начала он показал себя активным сторонником теории бактерицидного действия жидкостей и убежденным противником фагоцитарной теории. Уже в своей работе о вибрионе Гамалеи (*V. Metchnikovii*) Пфейффер* писал, что, несмотря на продолжительное пребывание в организме вакцинированных свинок, этот микроб никогда не находится внутри фагоцитов. В другой статье**, о токсине холерного вибриона, этот ученый поддерживал мнение, что холерный перитонит свинок вызывается холерными вибрионами, разрушенными транссудатом. В дальнейших опытах Пфейффер не раз мог убедиться в частоте поглощения микробов лейкоцитами. Так, он констатировал, что у людей, больных инфлуэнцей, к концу болезни микроб (открытие которого является одной из главных причин его славы) находится преимущественно внутри многочисленных лейкоцитов***. Однако Пфейффер воздержался от признания того, что этот факт свидетельствует в пользу фагоцитарной теории. Позднее, в совместной работе с Вассерманом, Пфейффер**** убедился в широком распространении фагоцитоза в брюшной полости морских свинок, вакцинированных против холерного перитонита. И все же эти ученые приписывают фагоцитозу лишь второстепенную роль и считают, что вибрионы должны быть предварительно разрушены действием гуморального фактора. Следовательно, лейкоциты способны поглощать только убитых вибрионов. Изучение невосприимчивости против холерного перитонита морских свинок продолжалось в лаборатории Пфейффера Исаевым, который уже имел случай убедиться в значительной роли фагоцитоза в экспериментальном иммунитете против пневмококка. Этот

---

* Zeitschr. f. Hygiene, т. VII, 1889, стр. 30.

** Там же, т. XI, 1892, стр. 400.

*** Там же, т. XIII, 1893, стр. 370.

**** Там же, т. XIV, 1893, стр. 50.

ученый* показал в целой серии очень интересных опытов, что лейкоциты захватывали живых вибрионов и останавливали распространение инфекции в брюшине. Он доказал также, что предварительные инъекции физиологического раствора, бульона и других жидкостей повышали активность фагоцитов и могли предохранить организм от холерного перитонита. Пфейффер, наблюдая эти тщательно поставленные опыты, принужден был принять основные выводы Исаева. Но повышающее защиту действие бульона и других жидкостей, притягивающих лейкоциты в брюшную полость, Пфейффер расценивает как феномен устойчивости, отличающийся от истинного иммунитета. Последний характеризуется большей длительностью и обусловлен другими факторами.

Дальнейшие исследования в этом направлении привели Пфейффера** к открытию феномена, имеющего место в брюшной полости морских свинок и состоящего во внеклеточном разрушении холерных вибрионов жидкостями организма. Для его воспроизведения он вводит в брюшную полость гипериммунизированных свинок взвесь вибрионов в 1 $см^3$ бульона или чистым свинкам ту же эмульсию с добавлением небольшого количества сыворотки животных, тщательно вакцинированных против изучаемого вибриона. В перитонеальном экссудате, взятом через 10, 20, 30 минут после инъекции, обнаруживаются маленькие неподвижные круглые зернышки, которые представляют собой не что иное, как дегенерированных и погибших вибрионов. Это явно внеклеточное разрушение не может быть приписано действию фагоцитов, так как перитонеальная жидкость содержит лишь незначительное количество лейкоцитов. Эти клетки появляются позднее, когда жидкая часть перитонеального экссудата уже освобождена от введенных вибрионов. Пфейффер приходит к выводу, что «при холерном перитоните у морских свинок фагоцитарная теория Мечникова должна быть признана

* Zeitschr. f. Hygiene, т. XVI, 1894, стр. 287.

** Там же, т. XVIII, 1894, стр. 1.

ошибочной. Разрушение вибрионов Коха производится не фагоцитами, но силами другого порядка. Фагоцитоз может совершенно отсутствовать и не является основным двигателем процесса, а сопутствующим фактором второстепенного значения» (l. c., стр. 4). Согласно выводам Пфейффера, действие перитонеального экссудата не обусловлено бактерицидным действием сыворотки крови вакцинированных свинок, о чем говорят исследования Беринга и Ниссена.

По мнению Пфейффера, брюшина свинок, в полости которой вибрионы превращаются в сферические зерна, активно участвует в этом процессе. Перитонеальная жидкость становится бактерицидной вследствие усиленной секреции клеток брюшины. В первой работе по этому вопросу Пфейффер высказывает предположение, что это бактерицидное вещество выделяется клетками эндотелия, деятельность которых может проявляться даже через некоторое время после смерти животного. После некоторых возражений с моей стороны* Пфейффер** высказал предположение, что лейкоциты перитонеальной лимфы также могут выделять бактерицидные вещества, но основная роль принадлежит клеткам эндотелия; в конечном итоге он добавляет, что вопрос об участии клеточных элементов ему кажется второстепенным.

Пфейффер убежден, что открытие процесса внеклеточного разрушения вибрионов имеет большое и общее значение для изучения явлений иммунитета в целом. Ему самому*** удалось констатировать аналогичные процессы у животных, вакцинированных против брюшнотифозных бацилл. Дунбар**** наблюдал внеклеточное разрушение различных вибрионов (холерных и фосфоресцирующих), тифозных бацилл и палочки сине-зеленого гноя.

* Ann. de l'Inst. Pasteur, т. VIII, 1894, стр. 716.
** Zeitschr. f. Hygiene, т. XIX, 1895, стр. 87.
*** Deutsche med. Wochenschr., 1894, N 48
**** Там же, 1895, N 9.

Я сам* убедился в существовании процесса внеклеточного разрушения вибрионов в брюшной полости свинок. Макс Грубер** подтверждает, что «согласно утверждению Пфейффера, имеет место массовое разрушение вибрионов благодаря непосредственному влиянию экссудата и что это разрушение тем больше, чем больше напряженность иммунитета у животного». Легко было предвидеть, что открытие, исходящее от такого авторитетного и компетентного ученого, привлекло внимание всех микробиологов. Сам Пфейффер не превратил это открытие в оружие против фагоцитарной теории, но другие ученые, менее сведущие в вопросах иммунитета, уже пытались на этом основании критиковать ее. Например, Френкель*** счел возможным утверждать, что в связи с открытием Пфейффера нет смысла приписывать разрушение микробов деятельности фагоцитов.

Открытие феномена внеклеточного разрушения микробов в перитонеальной жидкости, или «феномен Пфейффера», вызывает целый ряд вопросов, касающихся общей проблемы иммунитета. *Является ли внеклеточное разрушение микробов феноменом, не зависящим от защитной реакции фагоцитов, и представляет ли собой он проявление совершенно особой реактивности организма? Связан ли феномен Пфейффера с секрецией фиксированных или подвижных клеток брюшины? Насколько распространен в природе способ защиты при помощи внеклеточного разрушения и может ли он считаться равноценным фагоцитарной защите, которая наблюдается на каждом шагу во всем животном мире?*

Чтобы получить ответ на эти вопросы, я принялся изучать феномен Пфейффера при самых разнообразных условиях. Я думаю, что не стоит здесь упоминать о моих исследованиях по вопросу о специфичности внеклеточного разрушения вибрионов, так как этот материал целесообразнее присоединить к работам по изучению холеры.

---

* Ann. de l'Inst. Pasteur, т. VIII, 1894, стр. 714.

** Münchner med. Wochenschr., 1895, N 14.

*** Ueber Schutzimpfung und Impfschutz, Marburg, 1895.

II

Несмотря на то, что феномен Пфейффера достаточно полно описан самим автором, я должен начать описательную часть моей работы с краткого изложения процесса внеклеточного разрушения вибрионов в брюшной полости.

Нормальная брюшная полость содержит большее или меньшее количество лимфы, мутной от множества различных лейкоцитов. Введение в брюшину различных веществ вызывает почти мгновенно настолько резкое уменьшение содержания лейкоцитов, что лимфа становится почти прозрачной. Это состояние продолжается несколько минут или часов и сменяется стадией гиперлейкоцитоза, более или менее выраженного. Эти изменения были кратко описаны Исаевым в его работе по иммунитету при холере.

Если вводить, согласно методике Пфейффера, эмульсию холерных вибрионов в бульоне в брюшную полость морских свинок, успешно вакцинированных против этого микроба, или ту же эмульсию с прибавлением небольшого количества сыворотки иммунных животных в брюшную полость чистых свинок, можно осуществить наилучшие условия для наблюдения феномена Пфейффера и одновременно получить резкий гиперлейкоцитоз перитонеальной лимфы. Пфейффер обратил особое внимание па те изменения, которым подвергаются вибрионы при этих условиях. Тотчас после введения в брюшину они теряют подвижность, затем из продолговатых становятся овальными и, наконец, круглыми. Перитонеальный экссудат изобилует маленькими сферическими тельцами, которые гораздо больше походят на кокков, чем на вибрионов (рис. 1). Лучший способ наблюдения следующий. Из перитонеального экссудата, взятого через 10, 20 и 30 минут после инъекции, делают висячую каплю и прибавляют к ней незначительное количество водного раствора метиленовой синьки. Зерна Пфейффера четко окрашиваются в синий цвет, что облегчает изучение их. Через некоторое время зернышек становится меньше, и, наконец, они совершенно

исчезают. Пфейффер объясняет это исчезновение растворением зернышек в перитонеальной жидкости. Непосредственное наблюдение не подтверждает эту точку зрения. Никогда не наблюдалось растворения этих круглых тел в висячей капле; они всегда сохраняют в ней свою форму.

Неподвижность вибрионов и их превращение в зерна указывают на вредное влияние перитонеального экссудата. Можно предположить, что изменение формы является реакцией вибриона на губительное влияние окружающей среды. Аналогичное превращение наблюдается в старых культурах, которые состоят из маленьких круглых зерен (артроспоры Хюппе). Известно, что такие тельца, помещенные в подходящую питательную среду, дают типичные культуры вибриона. Часть зернышек, обнаруживаемых в перитонеальном экссудате, также способна воспроизводить вибрионов. Пфейффер наблюдал подобных вибрионов, причем они обладали характерной подвижностью. Если вибрионы быстро погибают, они не превращаются в зернышки.

Непосредственное наблюдение очень точно указывает на живое состояние зернышка. После нескольких часов пребывания в висячей капле из перитонеальной жидкости они удлиняются и снова превращаются в вибрионов и даже в довольно длинных спирилл (рис. 4 и 5). Под влиянием искусственных условий в висячей капле вне организма вредное действие перитонеального отделяемого прекратилось, что дало возможность зернышкам развиваться. Пфейффер, удивленный тем, что перитонеальный экссудат содержит лишь незначительное количество лейкоцитов, поглотивших зерна, приходит к выводу, что белые кровяные шарики совершенно непричастны к дегенеративным изменениям вибрионов. Поэтому он не проследил за исчезновением лейкоцитов из брюшной полости. Если берут перитонеальную жидкость через несколько минут (1—5) после введения вибрионов, то находят в ней еще достаточное количество лейкоцитов, но совершенно измененных. Большинство из них неподвижно; отмечаются лишь редкие и слабые движения не-

которых достаточно хорошо сохранившихся лейкоцитов. Наряду с такими лейкоцитами обнаруживаются и другие, раздутые или разорванные на части. Много лейкоцитов скопляется в отдельные кучки, окруженные слизью. Все эти превращения приводят к растворению некоторых лейкоцитов и к исчезновению их скоплений, которые фиксируются на стенках органов брюшной полости, в связи с чем перитонеальная жидкость становится почти прозрачной. В одной из ранних промежуточных фаз экссудат теряет гомогенность и представляет собой прозрачную жидкость с хлопьями, видными простым глазом. Позднее эти хлопья, являющиеся скоплениями лейкоцитов, исчезают, как было указано выше.

Это уменьшение числа лейкоцитов может быть рассматриваемо как истинный фаголиз, присущий только истинным фагоцитам экссудата, т. е. полинуклеарным, мононуклеарным лейкоцитам и эозинофилам. Лимфоциты нисколько не изменяются и резистентны к влияниям, губительным для фагоцитов. Поэтому они являются единственными белыми кровяными шариками, сохраняющимися в перитонеальной жидкости (рис. 1).

Ненормальное состояние фагоцитов в первые минуты после введения вибрионов достаточно объясняет отсутствие фагоцитоза, на котором настаивает Пфейффер. Действительно, можно поражаться, наблюдая большое число лейкоцитов, совершенно окруженных вибрионами и неспособных их поглотить.

Этот период фагоцитоза непродолжителен. Через полчаса или больше после инъекции в брюшную полость в экссудате начинают снова появляться нормальные лейкоциты. Вначале это лимфоциты, к которым в дальнейшем присоединяются полинуклеары. Тогда начинается фагоцитоз. Микрофаги захватывают зерна и поглощают их в большом количестве. Экссудат становится мутным от присутствия лейкоцитов, и в нем не обнаруживается больше вибрионов и зерен в свободном состоянии. Зерна находятся внутри лейкоцитов, и часть из них выживает 10—15 часов и больше. Приготовленная из экссудата висячая

капля остается стерильной, несмотря на длительное пребывание при соответствующей температуре (30—38°). При посеве же на пептонную воду или агар экссудат дает обильный рост. На агаре вырастают многочисленные колонии на близком расстоянии друг от друга. В этом процессе разрушения вибрионов в брюшной полости можно проследить две основные фазы, следующие одна за другой: внеклеточное разрушение, или феномен Пфейффера, и вслед за ним разрушение внутри лейкоцитов. Подробное изучение первой фазы дает возможность предполагать и здесь влияние этих клеток. Исследуя перитонеальную жидкость через несколько минут после инъекции, обнаруживают большое количество вибрионов, окружающих мононуклеарные (рис. 4), полинуклеарные и даже эозинофильные лейкоциты (рис. 3). Только лимфоциты, так же как и красные кровяные шарики, никогда не бывают окружены бактериями (рис. 4). Скопления лейкоцитов содержат в покрывающей их гиалиновой оболочке много зернышек (рис. 2). Наоборот, единичные клетки эндотелия, отделившиеся от брюшины и занесенные в экссудат, как будто не имеют никакого отношения к микробам.

Изучая судьбу вибрионов, захваченных лейкоцитами, можно быстро и легко установить, что эти микробы превращаются в круглые зерна, совершенно такие же, как при феномене Пфейффера. Возможно, что и в этом случае превращение было вызвано действием лейкоцитарных продуктов, освобожденных во время фаголиза. Но если это наблюдение правильно, то превращение вибрионов в зерна должно было бы происходить и вне организма, в жидкостях, содержащих лейкоциты.

Я должен напомнить читателю, что Пфейффер в своей последней статье описал метод получения этого превращения вибрионов вне организма. С этой целью он предварительно вводил в брюшную полость свинки сыворотку, обладающую выраженными предохранительными свойствами, а затем извлекал перитонеальный экссудат. В висячую каплю этого экссудата он вносил небольшое количество вибрионов, которые скоро пре-

вращались в характерные зерна. Объясняя этот опыт, Пфейффер говорит, что одного введения сыворотки, без добавления вибрионов, достаточно, чтобы клетки брюшины начали выделять бактерицидную жидкость, превращающую вибрионов в зерна. Он считает себя тем более вправе признать этот процесс прижизненной секреции, что в тех опытах, когда он предварительно вводил в брюшную полость только бульон, полученный экссудат не проявлял вибриоцидного действия, несмотря на добавление к висячим каплям сыворотки, обладающей предохранительными свойствами. Следовательно, эта сыворотка должна вызывать активную реакцию со стороны клеток эндотелия брюшины, чтобы феномен Пфейффера мог быть воспроизведен вне организма.

Мы не можем признать эту теорию, которая ставит феномен Пфейффера в зависимость от секреторного действия клеток эндотелия, в первую очередь потому, что невозможно подтвердить тот факт, который служит ей основой. Совершенно правильно, что перитонеальная жидкость, извлеченная после предварительного введения предохранительной сыворотки, превращает вибрионов в зерна. Но эта же жидкость, взятая после введения простого бульона, также способна произвести это превращение, если в висячую каплю будет прибавлено незначительное количество предохранительной сыворотки. Больше того, можно получить типичный феномен Пфейффера, взяв из брюшины чистой свинки, не получавшей предварительной инъекции, каплю жидкости и прибавив к ней небольшое количество вибрионов и предохранительной сыворотки. В этом опыте исключена роль секреции клеток эндотелия, однако это не мешает превращению вибрионов в зерна. В полученной таким путем лимфе единственными клеточными элементами являются лейкоциты, которые, следовательно, одни могут быть привлечены к воспроизведению феномена Пфейффера. Кроме того, мы не имеем права предполагать здесь влияние секреторной деятельности лейкоцитов. Перитонеальная лимфа, извлеченная за несколько дней до опыта и содержащая только мертвые лейкоциты, совершенно так же

способна превращать вибрионов в зерна после прибавления незначительного количества предохранительной сыворотки к капле этой лимфы. В целой серии опытов, которые будут описаны в ближайшей главе, а также в многочисленных и разносторонних экспериментах Борде, представленных в этом номере журнала, можно найти другие доказательства основного положения, что феномен Пфейффера воспроизводится веществами, исходящими из мертвых лейкоцитов и влияющими на вибрионов в присутствии предохранительной сыворотки.

На основании полученных данных надо следующим образом объяснять внеклеточное разрушение вибриопов. Смесь этих микробов с предохранительной сывороткой и бульоном, введенная в брюшину чистых свинок, производит в первую очередь фаголиз. Фагоциты претерпевают более или менее глубокие изменения, скопляются в кучки, становятся неподвижными и теряют способность захватывать микробов. Их тело выделяет бактерицидную жидкость, превращающую вибрионов в зерна и разрушающую их в большом количестве. Однако этот продукт измененных и дегенерированных фагоцитов не способен разрушить всю массу микробов. Экссудат, содержащий лишь немного лейкоцитов, дает действительно более или менее обильные культуры вибрионов. Эти микробы захватываются и разрушаются лейкоцитами, появляющимися в брюшной полости во время второй фазы процесса; подвижность этих лейкоцитов, а также их способность захватывать и переваривать вибрионов совершенно нормальны.

Заключение этой главы может быть суммировано следующим образом: *внеклеточное разрушение вибрионов в брюшной полости не является следствием секреторной деятельности эндотелия или других клеток, но представляет собою проявление бактерицидных свойств жидкости, происходящей из лейкоцитов, измененных или дегенерированных во время периода фаголиза.*

III

Это толкование, которое я предлагаю читателю, находится в полном соответствии с установленными фактами, но не согласуется с воззрениями Пфейффера на роль лейкоцитов.

Пфейффер, убежденный в том, что белые кровяные шарики не участвуют во внеклеточном разрушении вибрионов, предполагает *, что фагоцитирование предохраняет некоторое количество вибрионов от губительного влияния бактерицидного перитонеального экссудата. Таким образом, роль лейкоцитов скорее вредна, чем полезна, в борьбе организма против вибрионов.

Это противоречие может быть легко снято при помощи точных экспериментов. Если внеклеточное разрушение вибрионов является результатом кратковременного фаголиза, нарушающего нормальные функции лейкоцитов, то приток лейкоцитов должен был бы оказать угнетающее влияние на феномен Пфейффера и восстановить нормальный фагоцитоз. В том случае, когда поглощение вибрионов клетками ведет к избавлению их от бактерицидного действия жидкостей, угнетение феномена Пфейффера и замена его фагоцитозом должно было вредно отразиться на состоянии животного.

Одна инъекция 3 см^3 обычного бульона с пептоном за 24 часа до эксперимента вполне предохраняет лейкоциты от фаголиза. Если подготовленной таким образом свинке ввести смесь, употребленную Пфейффером для его феномена, то не наблюдается ни уменьшения количества лейкоцитов, ни фаголиза, а только интенсивно выраженный фагоцитоз. В экссудате, взятом через одну минуту после введения вибрионов, большинство из них захвачено фагоцитами, преимущественно полинуклеарами. Перитонеальный экссудат, взятый через 3, 4 или 5 минут после инъекции, совсем не содержит свободных вибрионов, а лейкоциты набиты микробами, из которых большинство уже превращено в зерна (внутри клеток) (рис. 6). У контрольных животных, получивших вибрионов без предварительной инъекции

* Zeitschr. f. Hygiene, т. XIX, 1895, стр. 80.

бульона и у которых процесс протекал, как в опытах Пфейффера, экссудат, взятый через 10—30 минут после инъекции, содержал зерна; у свинок, подготовленных указанным путем, через те же промежутки времени можно было обнаружить только фагоцитированных микробов *.

Но, может быть, скажут мне, предварительная инъекция бульона усиливает деятельность не только лейкоцитов, но и клеток эндотелия и других, продуцирующих бактерицидные жидкости? Это предположение устраняется тем, что в этих условиях опыта феномен Пфейффера не проявляется. Вибрионы, находящиеся в первые минуты после инъекции вне лейкоцитов, сохраняют свою форму, и зерна обнаруживаются только внутри фагоцитов. Этот очень интенсивный фагоцитоз проявляется только по отношению к живым вибрионам. Чтобы убедиться в этом, достаточно поместить экссудат в условия, благоприятные для микробов и вредные для лейкоцитов. При 38° висячая капля из экссудата, не содержащего свободных вибрионов, дает обильную культуру холерного вибриона. При этих условиях обнаруживают погибшие лейкоциты, внутри которых

* Эта быстрота поглощения не вызывает удивления после наблюдений Вериго над сибиреязвенной палочкой и Бореля над бациллами туберкулеза. Большое количество этих микробов, введенных в вену кролика, уже через 2—3 минуты схвачено лейкоцитами. Недавно Гольдшейдер и Р. Мюллер думали опровергнуть эти данные на основании своих экспериментов над бактериями, введенными в кровяное русло кроликов. Несмотря на то, что эти исследователи обнаружили захваченных микробов уже через 1 ч. 45 м. после инъекции, они утверждали, что даже через полчаса большинство бактерий находилось вне клеток.

Так как опыты Вериго и Бореля в большей части были выполнены в моей лаборатории, я сам мог убедиться в точности их вывода о чрезвычайной быстроте поглощения микробов. Противоположные результаты, полученные упомянутыми немецкими авторами, могут зависеть от того, что вместо введения в вену уха они пользовались яремной веной, что могло ослабить клеточную сопротивляемость кроликов. С другой стороны, вместо того, чтобы вводить бактерии, указанные Вериго и Борелем, Гольдшейдер и Мюллер пользовались старыми культурами (14-дневными) *B. pyocyaneus*, пневмококка, стрептококка и т. д.

поглощенные вибрионы быстро размножаются и заполняют клетку (рис. 10—13). Образуются шары, состоящие исключительно из многочисленных вибрионов; последние разрывают лейкоцит и выходят наружу (рис. 14). Размножение продолжается, пока не будет заполнена бóльшая часть висячей капли.

Этот опыт показывает, что многочисленные вибрионы, захваченные в несколько минут, были действительно живыми и что ни перитонеальный экссудат, ни выделения большого количества погибших лейкоцитов не помешали развитию этих микробов. Вот случай, при котором, согласно Пфейфферу, может проявляться вредная деятельность лейкоцитов и пострадают животные, фагоциты которых быстро избавили вибрионов от влияния жидкостей. И что же! Наблюдение ясно показывает, что в действительности этой опасности не существут и что животное освобождается от врагов еще быстрее, чем в случае развития феномена Пфейффера.

Перитонеальный экссудат морских свинок, подготовленный инъекцией бульона, становится богаче лейкоцитами. Вибрионы же и зерна встречаются все реже и в конечном итоге перевариваются фагоцитами. Наступает момент, когда висячая капля экссудата, помещенная в термостат, не прорастает, а тот же экссудат, посеянный на питательную среду, дает обильную культуру вибрионов. В дальнейшем густой и мутный от количества лейкоцитов экссудат не дает роста. Такое полное переваривание продолжается несколько часов, но протекает быстрее, чем у контрольных морских свинок, не получивших бульона и у которых внеклеточное превращение в зерна происходит точно по описанию Пфейффера. В одном опыте перитонеальный экссудат свинки, подготовленной введением бульона, через $9^1/_2$ часов после инъекции вибрионов с лечебной сывороткой *

* Методика, дающая возможность наблюдать за превращением вибрионов в зерна, могла быть также применена при изучении вибрионов, захваченных лейкоцитами. Для этого в висячую каплю экссудата, выдержанного несколько часов в термостате, прибавляют немного водного раствора метиленовой синьки.

не дал роста на пептонной воде, тогда как экссудат контрольной свинки (находящейся в условиях опыта по Пфейфферу), взятый через 11 часов после введения той же смеси, дал обильный рост холерного вибриона.

Таким образом, рано проявившийся фагоцитоз у первой свинки только содействовал разрушению микробов. Аналогичные результаты получаются при активном и пассивном иммунитете, т. е. при инъекции вибрионов в 1 см^3 бульона в брюшную полость гипервакцинированных свинок или при введении чистым свинкам этой же эмульсии с некоторым количеством предохранительной сыворотки.

Холерный вибрион был предоставлен мне Пфейффером из Берлина под названием «вибрион Восточной Пруссии». Предохранительная сыворотка, полученная от козы, также была любезно предоставлена мне Пфейффером; предохранительный титр ее был 0,0002. Я выражаю свою благодарность Пфейфферу за его любезную помощь.

Данные, изложенные в этой главе, позволяют сделать вывод, что *увеличение количества лейкоцитов в результате предварительного введения бульона угнетает феномен Пфейффера и фаголиз, и освобождение организма животного от вибрионов происходит путем интенсивной фагоцитарной реакции*. Одновременное подавление фагоцитоза и феномена Пфейффера дает еще один аргумент в пользу мнения о зависимости этого феномена от фаголиза.

IV

Материал, изложенный в двух последних главах, достаточно объясняет, почему мы не можем согласиться с мнением Пфейффера, что фагоцитарная теория в применении к холерному перитониту у морских свинок совершенно ошибочна. Совсем наоборот: Когда экспериментируют над гипервакцинированными морскими свинками или чистыми свинками, получившими сыворотку гипериммунизированных животных, то достаточно предварительной инъекции бульона для возбуждения фагоцитар-

ной деятельности. Если же лейкоциты не активированы, происходит поразившее Пфейффера превращение вибрионов в зерна. Но если это внеклеточное разрушение не причастно к фагоцитозу, то оно все же является результатом бактерицидного действия жидкостей, выделяемых фагоцитами при временном нарушении их нормальных функций или при разрушении этих клеток. Но история развития холерного перитонита далеко не исчерпывается примерами, когда вибрионы вводятся в брюшину гипервакцинированных морских свинок или в смеси с предохранительной сывороткой в брюшную полость чистых свинок. Невосприимчивость к вибриону отмечается и при ограничении количества вводимых вибрионов и тогда, когда усилена сопротивляемость организма. Как ведут себя фагоциты при этих условиях и есть ли основание отрицать значение этих клеток, как это делает Пфейффер?

Введем смертельную дозу свежеприготовленного холерного вибриона в брюшную полость свинки. Исследование перитонеального экссудата, взятого вскоре после инъекции, показывает, что бо́льшая часть лейкоцитов исчезла из перитонеальной лимфы. Имеется гиполейкоцитоз и фаголиз; феномен Пфейффера отсутствует. Свободные вибрионы плавают в жидкости, производя усиленные движения; их размножение при этом может быть прослежено во всех стадиях. Этот период продолжается час, иногда дольше, после чего количество лейкоцитов начинает увеличиваться. Их число постепенно возрастает и состоит главным образом из полинуклеаров. Некоторые из них захватывают вибрионов, но фагоцитоз вначале слабо выражен. Через 3—5 часов после инъекции, когда число лейкоцитов становится очень большим, фагоцитоз усиливается. Мононуклеарные и полинуклеарные лейкоциты захватывают живых и неизмененных вибрионов. Иногда можно наблюдать, что они активно двигаются внутри вакуолей лейкоцита. Но большинство поглощенных вибрионов превращается в круглые зерна. Только это превращение имеет место исключительно внутри фагоцитов, а не в перитонеальной жидкости. Феномен Пфейффера отсутствует,

и все же организм освобождается от вибрионов благодаря активности фагоцитов. По мере того как число этих клеток увеличивается и фагоцитоз усиливается, свободные вибрионы в экссудате попадаются все реже и реже. Через 7 часов после введения микробов, когда перитонеальная жидкость, перегруженная лейкоцитами, становится густой и мутной, можно встретить единичных вибрионов, сохранивших нормальную форму и подвижность. Капля такого экссудата, выдержанная несколько часов при 38°, дает обильную культуру подвижных вибрионов. Очевидно, жидкая часть экссудата была бы не в силах разрушить и иммобилизовать вибрионов, а живые фагоциты оказались способными их поглощать и переваривать. Перитонеальный экссудат, взятый через 8 часов после начала опыта и позднее, не содержит свободных вибрионов, но внутри некоторых лейкоцитов еще находятся вибрионы, в большинстве случаев превращенные в зерна. Через 24 часа этот экссудат дает еще культуру вибрионов.

Таким образом, разрушение вибрионов в этом случае происходит медленнее, чем у вакцинированных или чистых морских свинок, которым вибрионы вводились вместе с предохранительной сывороткой, но оно все же происходит силами фагоцитов, освобождающих организм от захватчиков.

Макс Грубер уже ответил Пфейфферу, что фагоциты способны поглощать живых вибрионов. После представленных мною данных в этом не может быть сомнения. Изучение случаев, когда организм, получивший предварительно инъекцию бульона или других веществ, сопротивляется, несмотря на введение смертельной дозы (для контроля) холерного вибриона, вполне подтверждает выводы Исаева о ведущей роли фагоцитов. Даже в тех опытах, когда после длительного периода борьбы животное погибает от инфекции, можно констатировать наличие резко выраженного фагоцитоза. Внутри лейкоцитов находят вибрионов, из которых часть сохранила свою обычную форму. Это можно хорошо наблюдать на длинных холерных вибрионах, выделенных в Курбвуа.

Мононуклеарные (рис. 7) и полинуклеарные лейкоциты (рис. 8 и 9) захватывают тонких спириллообразных вибрионов и становятся похожи на лейкоциты селезенки обезьян и человека при заболевании возвратным тифом. Большой размер вибрионов дает возможность проследить все фазы их переваривания. Для этого они не должны превращаться в зерна. Я часто наблюдал захваченных полинуклеарами вибрионов, еще хорошо сохранивших свою форму, но окрашивающихся в розовый цвет метиленовой синькой и эозином. Бесспорно, что какая-то часть эозинофильных зерен лейкоцитов связана с превращением поглощенных микроорганизмов, как это было подтверждено Кантакузеном * и Менилем **.

Теперь уже невозможно поддерживать мнение, что применение фагоцитарной теории для объяснения холерного перитонита является ошибочным.

Многие исследователи были поражены противоречиями между последними положениями Пфейффера и предшествующими заключениями этого автора и его сотрудников Вассермана и Исаева. Данные, представленные мною, позволяют согласовать эти разноречивые мнения. При холерном перитоните фагоцитоз играет важную роль, согласно заявлению Исаева, к которому присоединяется Кантакузен. Этот исследователь выполнил в моей лаборатории очень тщательную работу по этому вопросу и наблюдал внеклеточное разрушение вибрионов, но убедился, что этот процесс менее важен, чем разрушение при помощи фагоцитов. Феномен Пфейффера несомненно существует, но проявляется при особых условиях и сводится к действию отделяемого фагоцитов. Кроме случаев, когда вирулентные микробы проникают в брюшную полость гипериммунизированных морских свинок или когда вибрионы вводятся вместе с предохранительной сывороткой чистым свинкам, феномен Пфейффера

---

* Исследования о разрушении холерных вибрионов в организме, Париж, 1894.

** Ann. de l'Inst. Pasteur, т. IX, 1895, стр. 301

может еще иногда наблюдаться при естественной невосприимчивости. Но разрушение микробов производится продуктами лейкоцитов, находящихся в состоянии фаголиза.

Если рассматривать холерный перитонит во всей его совокупности, то можно легко убедиться в возможности применения фагоцитарной теории к этой инфекции.

V

Все эксперименты Пфейффера по внеклеточному разрушению микробов и те, которые были описаны в предыдущих главах, произведены на морских свинках. Необходимо знать, насколько распространен феномен Пфейффера, и установить, протекает ли он, подобно описанному, в брюшной полости других позвоночных.

У кроликов и крыс, которым вводятся в брюшную полость холерные вибрионы, смешанные с предохранительной сывороткой, наблюдается тот же феномен превращения в зерна и внеклеточное разрушение. У крысы, которая особенно резистентна к холерному вирусу, можно часто наблюдать феномен Пфейффера даже без прибавления сыворотки. В этом случае, так же как у свинки, отмечается гиполейкоцитоз и фаголиз. Но в общем процесс разрушения вибрионов у крыс не протекает так закономерно, как у морских свинок. Клетки Эрлиха, столь многочисленные в лимфе крыс, так же пассивны при феномене Пфейффера, как и лимфоциты. Только мононуклеарные и полинуклеарные лейкоциты претерпевают те же изменения и так же необычайно чувствительны, как у морских свинок и кроликов. Во время одного опыта, когда феномен Пфейффера был завершен, нечаянно пастеровской пипеткой была слегка поранена кишка. Эта легкая травма оказалась достаточной для ослабления фагоцитарной реакции. Вновь появились холерные вибрионы и были поглощены неизмененными свежей массой лейкоцитов. Животное оправилось после ранения и инфекции, но перитонеальный экссудат, извлеченный через 24 часа после начала

опыта, содержал лейкоциты с поглощенными нормальными вибрионами и давал обильный рост чистой культуры этого микроба.

У карпа этот процесс протекает аналогичным образом. Холерные вибрионы с 0,04 $см^3$ той же предохранительной сыворотки, введенные в брюшную полость, не подвергаются воздействию феномена Пфейффера, а сохраняют свои свойства в течение нескольких часов. Через 6 часов после инъекции начинается очень активный фагоцитоз, который завершается поглощением всех вибрионов. Эти микробы превращаются в зерна внутри лейкоцитов, но это превращение, так же как и внутриклеточное переваривание, совершается необычайно медленно. Экссудат, извлеченный через 96 часов после внутрибрюшинного введения, содержит лейкоциты, наполненные вибрионами. При температуре 38° экссудат дает культуру, развитие которой можно наблюдать внутри мертвых фагоцитов. Рост на агаре можно получить при посеве экссудата, взятого через 10 дней после начала опыта.

Эти данные указывают на слабые бактерицидные свойства фагоцитов низших позвоночных и объясняют, почему жидкость, выделяемая ослабленными или мертвыми лейкоцитами (здесь также наблюдается проходящий фаголиз), неспособна превращать вибрионов в зерна вне клеток, т. е. производить феномен Пфейффера. С другой стороны, эти же данные доказывают, что законы фагоцитарной реакции приложимы и к этим животным.

Если в брюшной полости не всегда проявляется феномен Пфейффера, то как же реагируют другие части организма?

Подкожное введение вибриона с несколькими каплями (0,02—0,04) предохранительной сыворотки (титр 0,002) морским свинкам и кроликам не сопровождается феноменом Пфейффера. Микробы остаются нетронутыми в течение нескольких часов, затем к месту введения устремляются лейкоциты и захватывают бактерии в неизмененном состоянии. Превращение в зерна совершается только внутри фагоцитов. В этих условиях

поглощение и разрушение вибрионов происходит медленнее, чем в брюшной полости. Экссудат морских свинок, исследованный через 24 часа после инъекции вибрионов с предохранительной сывороткой под кожу бедра, содержит еще некоторое количество этих неизмененных и свободно лежащих микробов. Экссудат, взятый через 42 часа после начала опыта, дал рост вибрионов при посеве на питательные среды. Посев через 26 часов остался стерильным. Чтобы составить представление о механизме разрушения холерных вибрионов в различных частях организма, я пользовался кроликами, которым вводил смесь этих микробов (эмульсия агаровой культуры в бульоне) с предохранительной сывороткой в брюшную полость, под кожу и в переднюю камеру глаза. В первом случае вибрионы исчезали очень быстро, и их присутствие обнаруживалось только при посеве. Эта же смесь, введенная в небольшом количестве под кожу уха, давала сильное воспаление. В течение ряда часов (от 6 до 20) жидкая часть экссудата, бедного лейкоцитами, содержала подвижные и неизмененные вибрионы. Феномен Пфейффера отсутствовал. Позднее лейкоциты, прибывая в большом количестве, изменяли экссудат, который из прозрачного и жидкого становился мутным и густым. Лейкоциты захватывали неизмененных вибрионов, превращающихся в зерна только внутри клеток. По окончании воспаления гнойный экссудат оставался еще несколько дней. Он содержал только поглощенных лейкоцитами вибрионов и давал рост культур (на питательных средах) еще через четыре дня после начала эксперимента.

Живые вибрионы сохраняются еще дольше в передней камере глаза. Здесь встречаются подвижные и свободные вибрионы через два и больше дней. Феномен Пфейффера не обнаруживается, но вибрионы становятся жертвой лейкоцитов, которые появляются в передней камере и ведут к образованию гипопиона. Тогда находят многочисленных вибрионов, захваченных фагоцитами; большинство их сохраняет нормальную форму, остальные превращаются в овальные и круглые зерна. После поглощения всех вибрионов фагоцитами посев гноя из глаза дает рост

через шесть дней после начала опыта. На седьмой день посев оказался стерильным.

Чтобы наблюдать за реакцией организма при других условиях, я вызывал при помощи резинового кольца замедление кровообращения и отек на ушах кроликов и на бедрах морских свинок. После образования значительного отека я вводил в отечные ткани смесь холерных вибрионов с предохранительной сывороткой. Прозрачная жидкость, взятая через несколько минут и часов, не содержала лейкоцитов, но в ней было много нормальных подвижных вибрионов; феномен Пфейффера отсутствовал. Еще через 22 часа после инъекции отечная жидкость морской свинки содержала довольно большое количество очень подвижных вибрионов. Уничтожение этих микробов производилось многочисленными лейкоцитами, которые направлялись к месту инъекции и захватывали вибрионов. Отечная жидкость уха, взятая через 50 часов после инъекции, давала обильные культуры вибриона.

Введение холерных вибрионов (взвешенных в бульоне с прибавлением предохранительной сыворотки) под кожу низших позвоночных дало те же результаты. Эти микробы, введенные в подкожную клетчатку хамелеона, не подверглись внеклеточному воздействию, но через 3—5 часов после начала эксперимента были захвачены многочисленными лейкоцитами, иммигрировавшими к месту скопления. Внутри этих фагоцитов большинство микробов превратилось в зерна.

Введение холерных вибрионов с предохранительной сывороткой в лимфатический спинной мешок лягушки обычно сопровождается интенсивной фагоцитарной реакцией. Вибрионы, не превращенные в зерна, остаются свободными в течение нескольких часов, после чего они постепенно поглощаются фагоцитами. Внутриклеточное переваривание совершается так медленно, что лимфа, взятая через девять дней после начала опыта, дает обильные культуры вибриона при посеве на питательные среды.

Суммируя данные, изложенные в этой главе, можно сделать вывод, что *организм животного, подвергнутого действию предо-*

хранительной холерной сыворотки, чаще освобождается от холерных вибрионов при помощи типичной фагоцитарной реакции, чем посредством внеклеточного разрушения. Феномен Пфейффера получается в тех случаях, когда вибрионы проникают в среду, уже содержащую достаточное количество лейкоцитов. Кроме того, он проявляется только у животных, лейкоцитарные выделения которых обладают значительными бактерицидными свойствами.

Как видно, обязательным условием для получения феномена Пфейффера является наличие лейкоцитов, и это обстоятельство является веским аргументом в пользу того, что и сам феномен обязан своим происхождением действию лейкоцитарных продуктов[79].

VI

Некоторые данные, полученные Пфейффером и Дунбаром, позволяли предвидеть, что правила, установленные для холерных вибрионов, приложимы и к другим бактериям. Чтобы составить собственное мнение по этому вопросу, я принялся изучать феномен разрушения выделенной в Киле красной бациллы в брюшной полости морских свинок, гипервакцинированных против этого микроба; свинки были предоставлены мне Лятапи.

Красная бацилла была открыта Брейнигом * в воде города Киля[80] и позднее изучена Лораном **. Введенная в достаточном количестве, она вызывает смартельный перитонит у морских свинок, но они легко вакцинируются против этой инфекции, что было доказано Лятапи. Свинки, которых он мне предоставил, были подвергнуты интенсивной вакцинации, продолжавшейся более 6 месяцев, и получили 22 инъекции больших доз убитой и живой культуры. Мои опыты свелись к изучению активного иммунитета этих животных.

---

* Bakteriol. Untersuch. d. Trinkwassers d. St. Kiel, 1888.

** Ann. de l'Inst. Pasteur, 1890. стр. 465.

Введение в брюшную полость гипервакцинированной морской свинки одной петли свежей культуры кильской бациллы в 1 см^3 бульона вызывает вначале ясно выраженный гиполейкоцитоз. Через несколько минут из перитонеальной жидкости исчезают все лейкоциты, кроме лимфоцитов, которые не претерпевают никаких изменений. Бациллы остаются свободными и не обнаруживают видимых отклонений от нормального состояния (эти микробы всегда неподвижны).

Нет необходимости подробно описывать процесс исчезновения лейкоцитов, так как это свелось бы к повторению всего сказанного о вибрионах. Однако, несмотря на эту аналогию, кильские бациллы не подвергаются в брюшной полости растворению, как это имеет место при феномене Пфейффера. Они остаются свободными и сохраняют нормальную форму в течение всей стадии гиполейкоцитоза и фагоцитоза, продолжающейся около часа. Это отличие от вибрионов объясняется более устойчивой оболочкой кильских бацилл.

В фазе гиперлейкоцитоза, в течение которой лейкоциты, а именно полинуклеары, появляются в большом количестве, интенсивный фагоцитоз следует за фаголизом. Лейкоциты захватывают бацилл, которые даже внутри этих клеток сохраняют свою нормальную форму палочек с закругленными концами. Они перевариваются медленнее, чем вибрионы. В экссудате, извлеченном через 25 часов после инъекции, находят среди очень большого количества лейкоцитов (преобладают полинуклеары и мононуклеары, реже лимфоциты и еще реже эозинофилы) таких, которые содержат бацилл, слабо окрашивающихся, но сохранивших свою удлиненную форму. В течение первого периода висячие капли из экссудата при соответствующей температуре дают обильный рост кильских бацилл. Иногда я наблюдал в этих каплях наряду с активно размножающимися бациллами другие бесформенные или круглые тела, происходящие от измененных бацилл. Значит, явление, аналогичное феномену Пфейффера, может наблюдаться здесь только вне организма. Это объясняется влиянием на бацилл продуктов

лейкоцитов, разрушившихся в этих искусственных условиях и сконцентрированных в маленькой капле.

Висячие капли перитонеального экссудата, взятые через несколько (3—5) часов после инъекции, т. е. много спустя после полного поглощения бацилл, регулярно дают при довольно высоких температурах рост микробов внутри лейкоцитов. Группа бацилл, представленная на рис. 19 и 20, развилась внутри полинуклеарного лейкоцита, причем у него можно было очень ясно увидеть место, через которое нитевидные формы прорывались наружу. Экссудат был взят через 3 ч. 50 м. после инъекции. В одном опыте я наблюдал развитие бацилл, превращенных в длинные нити, в висячей капле экссудата, полученного через $19^1/_2$ часов после введения в брюшную полость. Когда в висячих каплях экссудата прекращается размножение, эта жидкость, посеянная на агар, все еще дает обильные культуры. Надо отметить, что эти культуры, выдержанные при средней температуре (около 20°), дают более интенсивную красную окраску, чем нормальные культуры, никогда не пассированные через животных. Таким образом, кильские бациллы не дают феномена Пфейффера в брюшной полости гипервакцинированных морских свинок, но их введение в брюшную полость сопровождается фазой выраженного гиполейкоцитоза и фаголиза. Чтобы избежать этого, достаточно подготовить морских свинок предварительной инъекцией в брюшную полость пептонного бульона. Введение через сутки * бацилл сопровождается редким по силе фагоцитозом. Уже через одну минуту после инъекции обнаруживаются наряду со свободными, неизмененными бациллами, лейкоциты, бо́льшая часть которых наполнена бациллами. Перитонеальный экссудат, извлеченный через 4 минуты после введения бацилл, содержит лишь незначительное количество свободных микробов; большинство из них захвачено многочисленными лейкоцитами. Висячие капли из этого экссудата, выдер-

* Рекомендуется вводить бульонную культуру, росшую при 38° или около этого.

жанные в течение нескольких часов при довольно высокой температуре (18—38°), дают обильное внеклеточное размножение, которого я не видел при других опытах. Если могли еще остаться сомнения в том, что фагоциты поглощают микробов в живом состоянии, достаточно изучить эти висячие капли. Наряду с лейкоцитами, содержащими в вакуолях только единичных бацилл (рис. 15, 16), находятся другие, представляющие всевозможные стадии развития обильных культур, которые заполняют сначала все содержимое клетки (рис. 17, 18) и в конечном итоге разрывают лейкоциты и распространяются в жидкой части экссудата.

Само собой разумеется, что этот необычайный фагоцитоз не представляет никакой опасности для животного; наоборот, последние освобождаются от бацилл скорее, чем морские свинки, не обработанные предварительно бульоном. Висячие капли из экссудата, взятые через 4 часа после введения бацилл и долго выдержанные в термостате, не дают роста. Чтобы убедиться в присутствии живых бацилл в экссудате, надо его посеять на агар, где получаются яркокрасные культуры.

Красные кильские бациллы, введенные в брюшную полость гипервакцинированных морских свинок, не дают феномена Пфейффера. После проходящей фазы гиполейкоцитоза и фаголиза наступают резко выраженные гиперлейкоцитоз и фагоцитоз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Материал, собранный в предыдущих главах, позволяет ответить на основные вопросы, сформулированные в начале этой работы. Внеклеточное разрушение вибрионов в брюшной полости животных, находящихся в состоянии активного или пассивного иммунитета, не может быть приписано наличию особого защитного приспособления организма. Причина здесь не в бактерицидной секреции эндотелиальных клеток, так как аналогичный феномен превращения вибрионов в зерна может быть получен вне организма в капле лимфы, без всякого содействия

эндотелия. Причина также не в бактерицидном секрете лейкоцитов в разгаре их деятельности, так как феномен Пфейффера наблюдается и в лимфе, взятой после гибели всех белых шариков, а также потому, что усиленный приток лейкоцитов уничтожает этот феномен. Внеклеточное разрушение производится бактерицидным веществом, выделяемым мертвыми или поврежденными лейкоцитами. Вот почему оно происходит только в тех местах, где до введения вибрионов имеется значительное число этих клеток. Брюшная полость с лимфой, богатой лейкоцитами, является лучшей средой для воспроизведения феномена Пфейффера. В подкожной клетчатке, в отечной жидкости при замедленном кровообращении или в передней камере глаза, где мало лейкоцитов или где они отсутствуют, разрушение вибрионов совершается в процессе фагоцитоза без вмешательства феномена Пфейффера.

Но неприкосновенность брюшной полости для вибрионов не связана с внеклеточным разрушением этих микробов. У морских свинок иммунитет брюшной полости часто выражается активным действием фагоцитов, что является общим правилом для низших позвоночных (Ichtyopsides). Поэтому нельзя сказать, что иммунитет против холерного перитонита не служит примером, поддерживающим фагоцитарную теорию.

Хотя внеклеточное разрушение вибрионов не может рассматриваться как проявление фагоцитоза, оно все же представляет собой особый феномен, связанный с фагоцитарной защитой организма, зависящий от бактерицидного действия веществ, выделенных лейкоцитами в кратковременный период фаголиза. Феномен Пфейффера, который нельзя рассматривать как особую реакцию, направленную против микробов, должен расцениваться как этап в борьбе организма, ведущейся при содействии этих амебоидных клеток. Этот феномен, не являющийся целиком следствием фагоцитарной деятельности, может рассматриваться как фаголитический процесс разрушения вибрионов.

Если сравнивать условия фагоцитарной реакции с фаголитическим внеклеточным разрушением, то видно, что разница между

этими процессами очень велика. Феномен Пфейффера наблюдается только при проникновении микробов в области, предварительно заполненные многочисленными лейкоцитами, и то непостоянно, как мы это видели у низших позвоночных и морских свинок, получивших бульон. Реакция же фагоцитоза имеет место во всех случаях естественного и приобретенного иммунитета по отношению к различным микробам у высших и низших позвоночных в брюшной полости, так же как под кожей, в передней камере глаза и т. д.

В начале этой статьи я говорил о теоретически возможных исключениях из общего правила при фагоцитарной защите в животном мире. В эту категорию, как показывает подробное изучение феномена внеклеточного разрушения, последний не входит.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. Феномен Пфейффера в экссудате чистой морской свинки. Материал взят через 10 мин. после инъекции 1 см³ бульона, содержащего 1 петлю культуры холерного вибриона из Константинополя, и 0,04 см³ предохранительной сыворотки (титр 1/8 мгр). *l* — лимфоцит. Окраска метиленовой синькой. Увеличение: окуляр 3, система 1/18 Цейсса.

Рис. 2. Много зерен вокруг скопления лейкоцитов. Экссудат морской свинки, взятый через 9 мин. после инъекции 1 см³ бульона с прибавлением $^1/_3$ культуры холерного вибриона «Восточная Пруссия» и 0,04 см³ предохранительной холерной сыворотки козы (титр 0,0002). Окуляр 2, система $^1/_{18}$ Цейсса.

Рис. 3. Один зернистый лейкоцит, окруженный холерными зернами Экссудат взят через 25 мин. после инъекции в брюшную полость $^1/_{10}$ агаровой культуры выбриона Массауа. Окуляр 2, система 1/18.

Рис. 4. Два мононуклеарных лейкоцита, окруженные зернами. Один лимфоцит (*l*) и один эритроцит (*h*) из этого же экссудата. Увеличение то же.

Рис 5. Те же клетки после выдерживания 3 $^1/_2$ часа при 26°. Обозначения те же.

Рис. 6. Пять полинуклеарных лейкоцитов экссудата, взятого через 4 мин после инъекции в брюшину морской свинки (гипервакцинированной и получившей 3 см³ бульона) 1 см³ бульона с 1/3 агаровой культуры «Восточная Пруссия»; *n* — ядро раздавленного макрофага. Окраска метиленовой синькой. Окуляр 3, система $^1/_{18}$.

Рис. 7. Один мононуклеарный лейкоцит, наполненный холерными вибрионами из Курбвуа. Перитонеальный экссудат морской свинки. Окуляр 3, система 1/18.

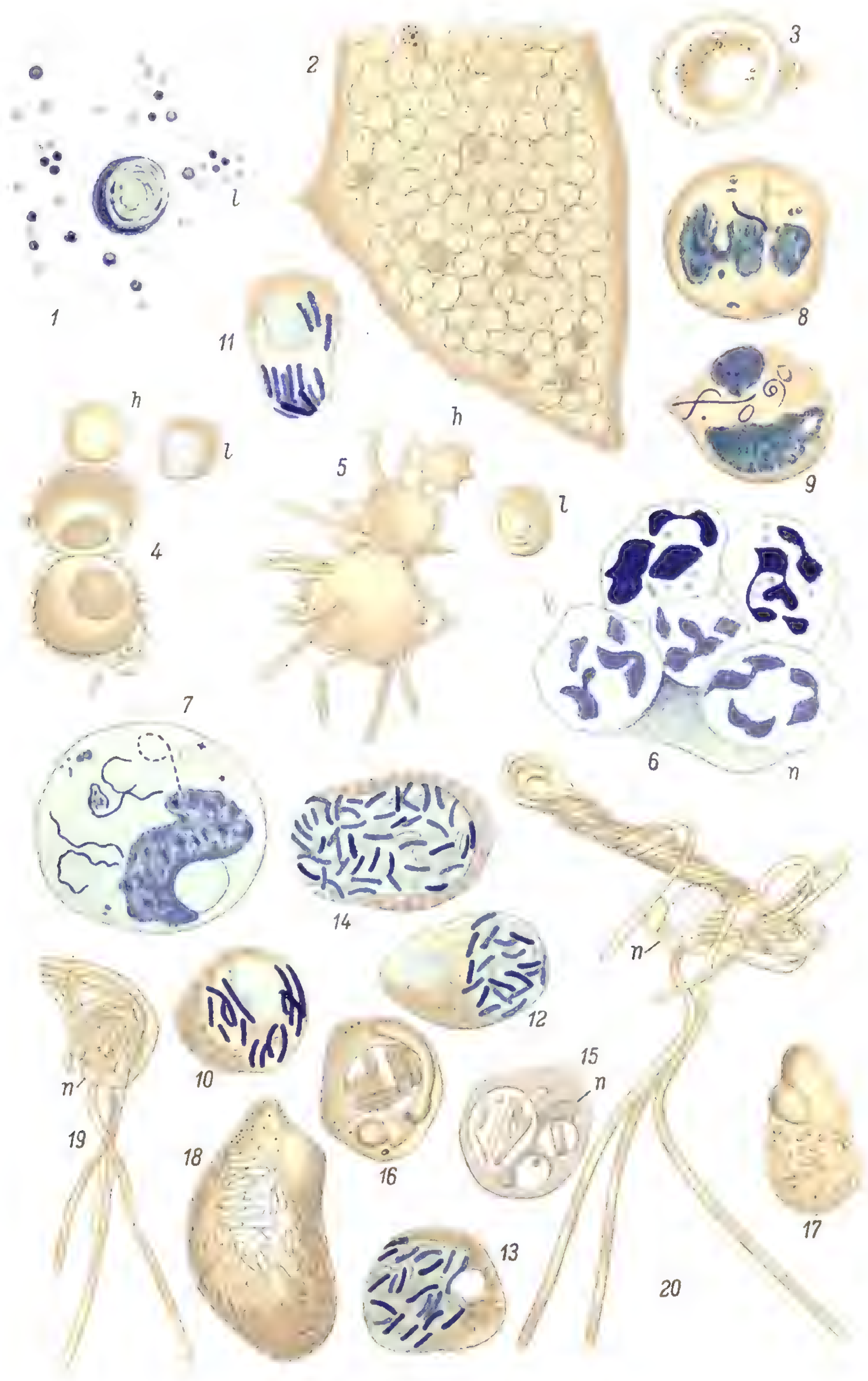
Рис. 8 и 9. Два полинуклеарных лейкоцита того же экссудата. Вибрионы (на рисунке серого цвета) в эозинофильной фазе. Окуляр 3, система 1/18.

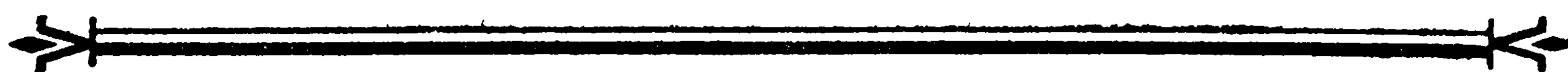
Рис. 10 и 14. Различные стадии развития культуры холерного вибриона «Восточная Пруссия» внутри лейкоцитов. Висячая капля, окрашенная метиленовой синькой, из экссудата морской свинки, гипериммунизи-

рованной в течение 6 месяцев и подготовленной 3 см³ бульона. Экссудат был извлечен через 4 мин. после инъекции в брюшную полость, 1/3 агаровой культуры холерного вибриона в 1 см³ бульона, росшей при 38°. Окуляр 3, система 1/18.

Рис. 15 и 18. Различные стадии развития культуры кильской красной бациллы внутри лейкоцитов. Висячая капля из экссудата гипериммунизированной морской свинки, подготовленной 3 см³ бульона, содержалась в течение 20 час. при 17°. Экссудат был извлечен через 4 мин. после введения кильских бацилл в брюшную полость. Окуляр 3, система 1/18.

Рис. 19 и 20. Две последовательные стадии развития культуры кильской красной бациллы, проросшей из полинуклеарного лейкоцита в висячую каплю перитонеального экссудата. Эта капля была приготовлена из экссудата морской свинки, взятого через 3 ч. 50 м. после введения кильских бацилл в брюшную полость. *n* — ядро. Окуляр 2, система 1/18.


1
l
2
3
8
11
h
l
h
5
l
4
9
6
n
7
14
n
12
10
15
n
19
18
16
13
17
20
n



О БАКТЕРИЦИДНОМ СВОЙСТВЕ КРОВИ КРЫС

I

Изучению [81] сибирской язвы у крыс за последние годы придают особо важное значение. Ученые, производившие исследования в этом направлении, шли по двум различным путям: одни, как, например, Беринг *, сосредоточили свое внимание на свойствах крови и сыворотки вне организма, другие проводили наблюдения над живыми животными. Эти два способа исследования привели к противоположным результатам, которые до сих пор еще не согласованы.

Беринг констатировал, что кровь крыс препятствует развитию бактеридий вне организма, и полагает, что это свойство есть причина иммунитета этих животных к сибирской язве; согласно этому автору, крыса невосприимчива к сибирской язве.

Другие исследователи, например Франк, допуская у белой крысы наличие иммунитета к бактеридиям, не признают значения сыворотки по Берингу и доказывают, что бациллы сибирской язвы могут расти и размножаться в организме крыс.

Один из нас, изучая преимущественно феномены, происходящие в живой крысе, представил целый ряд доказательств, опровергающих мнение Беринга.

Не вдаваясь в анализ этих возражений, Беринг в последних статьях ** отстаивает свое мнение о роли бактерицидных свойств крови и сыворотки крыс в иммунитете этих грызунов.

* Zbl. f. klin. Med., 1888, N 38.

** Zeitschr. f. Hygiene, т IX, 1890, стр. 465.

Новые эксперименты Огата, Язухара * и Ханкина ** поддерживают это мнение.

С целью выяснить противоречия, возникшие в связи с вопросом о сибирской язве крыс, мы предприняли несколько опытов и сообщим их основные результаты.

II

Когда засевают нитевидные формы бактеридий или споры их в сыворотку крыс, то получают иногда обильный рост, в других же случаях бактеридии совсем не развиваются.

Еще интереснее влияние сыворотки крыс при введении ее в смеси с сибиреязвенными спорами под кожу мышей или других крыс. Огата и Язухара, а также Беринг констатировали, что при этих условиях мыши не заражаются сибирской язвой. Ханкин отметил, что смесь сыворотки крысы с очень вирулентными спорами сибирской язвы не инфицирует мышей.

В наших экспериментах болезнь не развивалась, когда мы вводили нитевидных бактеридий в смеси с кровью или с сывороткой белых крыс или пасюков.

Если в эти жидкости организма прибавлялись сибиреязвенные споры, заболевание и смерть имели место, но наступали позднее. Споры, введенные в воде (без прибавления сыворотки), убили 8 контрольных мышей в течение 20—44 часов *** ; эти же споры, смешанные с сывороткой крысы, вызвали смерть 18 мышей в сроки от 27 часов и до 9 дней ****.

Эта остановка в развитии болезни или более позднее начало ее может производиться различными дозами сыворотки или крови. Несколько капель дают тот же эффект, что и 0,25—0,5 $см^3$

* Zbl. f Bakteriol., 1891, N 1.

** Там же, стр. 336.

*** Сроки гибели контрольных мышей: 20, 23, 24, 27, 30, 30, 44 часа.

**** Сроки гибели подопытных мышей: 27, 27, 45, 50, 50, 54, 74, 84, 86, 86, 90, 116 часов, 5 6, 7, 8, 9 дней.

Но для подавления инфекции необходим непосредственный контакт бактеридий или их спор с жидкостями, полученными от крысы. Если бактеридии и сыворотка вводятся раздельно, но на близком расстоянии друг от друга, предохранительный эффект отсутствует. Например, мышь, получившая под кожу бедра 8 капель сыворотки крысы и рядом инъекцию одной капли аспорогенной бульонной культуры бактеридий, погибла через 24 часа и только на $^{3}/_{4}$ часа позже контрольной мыши (привитой той же культурой только без сыворотки).

III

Неоспоримо что кровь или сыворотка крысы препятствует или задерживает развитие сибирской язвы у мышей; является ли этот феномен следствием естественного иммунитета крыс к этой инфекции? Беринг без колебания дает положительный ответ на этот вопрос. По его мнению, крыса невосприимчива к сибирской язве, и эта невосприимчивость обусловлена бактерицидными свойствами ее сыворотки, причем эти свойства проявляются не только в организме крысы или in vitro, но также в организме таких чувствительных к сибирской язве животных, как мышь.

Наши исследования не подтверждают этой точки зрения. Крысы в наших экспериментах были так же мало резистентны к сибирской язве, как и крысы в опытах Леффлера, Штрауса, Мечникова и Савченко.

Из 17 крыс, привитых слабыми или средними дозами, выжили только 2, а 15 погибло от сибирской язвы в течение 43 часов и до 32 дней после инъекции.

Вот результаты этих опытов (см. табл. на стр. 328).

Крыса, погибшая раньше других (через 43 часа), получила в яремную вену 0,3 см^3 стерильной воды с сибиреязвенными спорами.

Только в исключительных случаях крысы выживают после первой инъекции, а вместе с тем их кровь и сыворотка обладают выраженным профилактическим действием. Эти данные,

№	Срок гибели	Вес трупа (в г)
1	6 дней	182
2	5 »	105
3	15 »	—
4	43 часа	160
5	23 дня	129
6	60 час.	154
7	65 »	145
8	5 дней	108
9	18 »	141
10	60 час.	125
11	5 дней	86
12	4 дня	156
13	75 час.	113
14	4 дня	130
15	32 »	167
16 выжила 1 месяц		—
17 выжила 1 »		—

основанные на сообщенных выше наблюдениях, подтвердились и в специальных опытах.

Одна капля аспорогенной бульонной культуры бактеридий была смешана с 8 каплями сыворотки белой крысы и смесь введена под кожу мыши; 0,25 см³ этой же культуры было введено под кожу белой крысы. Крыса погибла через пять дней после инъекции со всеми характерными признаками сибирской язвы (отек, гипертрофия селезенки, бактеридии в селезенке и в крови), а мышь осталась здоровой.

В другом опыте было изучено профилактическое действие крови крысы, проявившей большую чувствительность к сибирской язве. Немного крови морской свинки, погибшей от сибирской язвы, было введено в яремную вену белой крысы. 0,25 см³ крови этой крысы, смешанной с небольшим количеством крови той же свинки, было впрыснуто под кожу белой мыши. Крыса (вес ее трупа 125 г) погибла от сибирской язвы через 60 часов, а мышь (вес трупа 17 г) — на 24 часа позднее, т. е. через 84 часа.

В этом случае мышь не выжила, но смерть наступила значительно позднее благодаря наличию крови крысы. Это профилактическое действие крови и сыворотки крыс проявляется не только в организме мыши, но и у крыс.

В наших опытах крысы, получившие бактеридий, оказались чувствительными к ним; те крысы, которым была введена смесь бактеридий с сывороткой других крыс, выжили. Они противостояли даже введению спор в сыворотке. У них не обнаруживалось отека, который появлялся каждый раз при подкожном введении одних бацилл сибирской язвы, независимо от исхода инфекции.

Можно еще другим способом продемонстрировать это профилактическое действие крысиной сыворотки в организме другой крысы. Вводят подкожно с одного бока несколько капель суспензии спор бактеридий в воде, а с другого — те же споры в сыворотке другой крысы. Сыворотка препятствует развитию сибирской язвы в месте введения, но не оказывает никакого общего влияния, а вокруг места первого введения развивается характерный сибиреязвенный отек, за которым следует генерализация процесса и смерть животного. Для получения крови или сыворотки нет необходимости использовать старых крыс, обычно менее чувствительных к сибирской язве. Крысы среднего веса или молодые также дают сыворотку, предохраняющую крыс и мышей от сибирской язвы. Эти результаты вполне согласуются с полученными Ханкиным, о которых он сообщал на Гигиеническом конгрессе в Лондоне. Сыворотка крысы в возрасте одного месяца обладала профилактическими свойствами, вместе с тем эта крыса была очень чувствительна к бактеридиям, так как крысы того же помета, взятые в качестве контрольных, все погибли от сибирской язвы. Ханкин делает заключение, что бактерицидное вещество сыворотки не связано с плазмой крови.

Совокупность изложенных фактов показывает, что бактерицидные свойства крови и сыворотки крыс не зависят от предполагаемого иммунитета этих животных.

Споры бактеридий, введенные крысам, быстро размножаются даже в организмах, резистентных к инфекции. Через 3 часа после подкожной инъекции обнаруживаются цепочки бацилл. Бактеридии растут, размножаются, выделяют токсины, дающие значительные отеки, одним словом, крыса заболевает и в большинстве случаев погибает. Выздоровление является исключением. В пробирках с сывороткой или в висячей капле из сыворотки крысы сибиреязвенные споры прорастают медленно или не дают роста даже через несколько дней.

Таким образом, при всех обстоятельствах существует значительная разница в поведении бактеридий в крови и сыворотке, изъятых из организма, и в организме живого животного.

Доказательством того, что профилактическое действие сыворотки крыс не связано с иммунитетом этого животного, является не только наличие восприимчивости крыс к сибирской язве, но и отсутствие защитных способностей крови и сыворотки у животных, действительно невосприимчивых. Утверждение Огата и Язухара о возможности предупреждения заболевания мышей сибирской язвой при помощи крови и сыворотки лягушки и собаки не подтвердилось. Что касается собак, то Эндерлен* уже опроверг данные японских авторов. Исследования Петермана и наши о влиянии сыворотки собак на мышей, зараженных сибирской язвой, дали результаты, противоположные выводам Огата и Язухара. Руденко, повторяя эксперименты этих авторов с кровью и сывороткой лягушек, также опроверг заключения японских ученых. Если профилактическое действие крови и сыворотки крыс достаточно выражено, то нельзя сказать того же о селезенке. Если заразить мышей бактеридиями или спорами, смешанными с жидкостью, полученной при растирании в воде селезенки белых крыс или пасюков, то эти мыши заражаются сибирской язвой. Эти эксперименты всегда давали нам однородные результаты, и мы не нашли нужным повторять опыты.

* Müncher med. Wochenschr., 1891, стр. 320.

IV

Убедившись в наличии профилактического действия сыворотки крыс, мы предприняли изучение механизма этого действия в организме мышей и крыс.

С этой целью мы вводили под кожу этих животных сибиреязвенные споры, смешанные с сывороткой крыс, и извлекали образовавшийся экссудат через различные промежутки времени. Сравнивая с контрольными животными, получившими одни споры без сыворотки, мы могли отметить значительную разницу.

У мышей и крыс, привитых спорами, размножение последних начинается уже через час; наоборот, у животных, получивших споры и сыворотку, этот феномен, очевидно, угнетен, так же как это наблюдается в опытах in vitro. Но после введения сыворотки со спорами или без них происходит скопление лейкоцитов около пораженного места. Это положительное химиотаксическое действие сыворотки крыс на лейкоциты легко констатировать, вводя под кожу мышей открытые с одного конца капилляры, наполненные сывороткой. Эти капилляры, извлеченные через несколько часов, содержат большое количество лейкоцитов, образующих пробку около отверстия. Благодаря замедленному размножению и привлечению лейкоцитов сывороткой происходит интенсивный фагоцитоз.

Уже через 2—3 часа после введения смеси спор с сывороткой можно обнаружить лейкоциты, содержащие непроросшие споры. Позднее количество лейкоцитов увеличивается, и все споры становятся их добычей. Тогда попадаются лейкоциты, заполненные сибиреязвенными спорами. Поглощенные споры не находят подходящих условий для своего развития, и мыши остаются здоровыми. Но через более или менее продолжительное время, часто через несколько дней, на месте введения появляются палочки; их количество все увеличивается, и животное погибает. Очень возможно, что эти бациллы происходят из спор, освободившихся после разрыва лейкоцитов. Эти споры, попадая в другие условия, легко размножаются и дают бацилл,

защищающихся своими токсическими продуктами от лейкоцитов. У крыс, менее чувствительных, немногочисленные споры и бациллы не в состоянии вызвать тяжелую или смертельную болезнь.

Если вместо спор мышам вводят аспорогенные бациллы, смешанные с сывороткой крыс, то они изменяются и разрушаются этой сывороткой. Затем иммигрировавшие лейкоциты захватывают погибших бацилл, а также и тех, которые сопротивлялись действию сыворотки. Нитевидные формы перевариваются в клетках, и мыши освобождаются от этого микроба.

Но для получения такого эффекта необходим непосредственный контакт бактеридий или спор с крысиной сывороткой. Если микробы и сыворотка вводятся отдельно, вспыхивает сибирская язва. Следовательно, в этих опытах воспроизводится только местный феномен, а не иммунитет, обусловленный действием сыворотки.

Резюмируя все сказанное выше, мы приходим к выводу, что бактерицидные свойства сыворотки крыс, проявляющиеся in vitro, не могут обусловить относительную невосприимчивость некоторых животных к сибирской язве. Предохранительное действие этой сыворотки при одновременном введении с сибиреязвенным вирусом мышам обусловливается не иммунизацией мышей, а непосредственным влиянием сыворотки на бактеридий, а также ее химиотаксическим действием на лейкоциты[82].

В этом случае, как и в тех, которые изучались раньше, фагоцитарные феномены играют значительную роль.



О ВОДЯНИСТОЙ ВЛАГЕ, МИКРООРГАНИЗМАХ И ИММУНИТЕТЕ

I

Водянистая[83] влага глаза представляет собой органическую жидкость, не содержащую в нормальном состоянии клеточных элементов. Она очень интересна с точки зрения иммунитета к инфекционным заболеваниям. Если плазму крови невозможно собрать, так как по выходе из сосудов она немедленно свертывается, а сыворотка уже сильно изменена, то собрать водянистую влагу в совершенно нормальном состоянии не представляет затруднений.

Предварительные исследования показали, что водянистая влага, несмотря на то, что она содержит лишь небольшое количество белковых веществ, является исключительно хорошей средой для культивирования микроорганизмов. Замечательное исследование Коха * относительно *B. anthracis* произведено на культурах, выращенных в водянистой влаге, и даже сапрофитные микроорганизмы, как *B. subtilis* и *B. megatherium*, растут исключительно хорошо в водянистой влаге, полученной из живого организма (Трапезников) **.

Что же происходит с микроорганизмами, помещенными в водянистую влагу?

Эта проблема разрешена многочисленными исследованиями. Рибберт*** отметил, что грибки, которые росли очень скудно

* Cohn's Beiträge z. Biologie d. Pflanzen, т. II, 1876.
** Ann. de l'Inst. Pasteur, 1891, стр. 391
*** Untergang der pathogenen Schimmelpilze im Körper, 1887

в организме животного, развиваются исключительно хорошо в передней камере глаза или в водянистой влаге. *B. anthracis* прекрасно растет в передней камере глаза и в водянистой влаге глаза животных, естественно невосприимчивых к сибирской язве, — собак, кур и лягушек *, а также кроликов и овец, искусственно иммунизированных против этого заболевания. То же самое относится и к другим микроорганизмам. Так, передняя камера глаза и водянистая влага кроликов, искусственно иммунизированных против «краснухи», является хорошей питательной средой не только для вирулентных палочек, но даже для микробов первой вакцины**.

Хотя эти факты, повидимому, неопровержимы, они все же оспариваются некоторыми исследователями.

Гамалея *** установил, что *B. anthracis* растет в необычной форме в водянистой влаге, взятой от овцы во время лихорадки, вызванной введением сибиреязвенной вакцины.

Согласно этому автору, *B. anthracis* в указанных условиях, вместо того чтобы расти нормально, образует очень тонкие нити и короткие разбухшие дегенеративные палочки.

Этот вопрос был вновь пересмотрен О. Мечниковой ****, которая указала, что выводы Гамалеи неправильны. Она показала, что в водянистой влаге, полученной от овцы во время лихорадки, вызванной введением сибиреязвенной вакцины, растут обильные и совершенно нормальные культуры не только тогда, когда в опыте употребляются вирулентные микробы, но даже тогда, когда материалом для посева служат клетки первой и второй сибиреязвенной вакцины. Таким образом, основное правило не только не поколеблено этим так называемым исключением, но подтверждается наблюдением, что *B. anthracis* хорошо растет в водянистой влаге, полученной от овцы во время лихорадки от введения сибиреязвенной вакцины.

* Ann. de l'Inst. Pasteur, 1890, стр. 570.
** Ann. de l'Inst. Pasteur, 1888.
*** Ann. de l'Inst. Pasteur, 1888, стр. 544
**** Ann. de l'Inst. Pasteur, 1891, стр. 150

Шаррен и Роже * на основании своих опытов пришли к заключению, что *B. pyocyaneus* не дает удовлетворительного роста в водянистой влаге кроликов, искусственно иммунизированных против *B. pyocyaneus*, или кроликов, страдающих заболеванием, вызванным этим микробом. Они наблюдали, что в этих условиях бактерии часто «образуют ненормальные формы, сходные с теми, которые находятся в культурах, растущих на средах, содержащих антисептики».

Я поставил большую серию опытов, чтобы проверить это утверждение, и, хотя эти мои исследования были чрезвычайно многочисленны и периодически повторялись в течение последних двух лет, результаты их были всегда одни и те же. *B. pyocyaneus* рос в водянистой влаге иммунных кроликов столь же обильно, как и в водянистой влаге неиммунных. Как в том, так и в другом случае развивающиеся палочки были маленькими и совершенно нормальными.

Склонность образовывать четко видные цепочки, которая, по Шаррену и Роже, могла быть отмечена у палочек, растущих в сыворотке иммунных кроликов, не наблюдалась в водянистой влаге тех же животных. Это второе так называемое исключение не имеет бóльших оснований, чем первое, и, таким образом, основное правило, упомянутое выше, полностью сохраняет свою силу.

Можно привести еще несколько новых примеров, также его подтверждающих.

Водянистая влага кроликов, иммунизированных против пневмококков Френкеля, является чрезвычайно благоприятной средой для культивирования этого микроба. Несколько опытов, поставленных с водянистой влагой кроликов, иммунизированных растворимым токсином, выделяемым пневмококком, или введением живых пневмококков, показали, что во всех

* Comptes rendus de l'Acad. des sciences, 1899, N 19, стр. 713. Хотя Шаррен и Роже говорят о своих исследованиях как о «неоконченных», они же в одной из последующих публикаций относительно свойств животных жидкостей не исправляют своей ошибки.

случаях этот микроорганизм дает обильный рост в водянистой влаге таких животных. Микробы в этих культурах имеют вид микро- и диплококков, а иногда образуют очень короткие четковидные цепочки, состоящие не больше чем из четырех сегментов.

Часто пневмококк растет в водянистой влаге иммунных кроликов даже лучше, чем во влаге нормальных, вызывая диффузное помутнение жидкости с незначительным осадком.

Водянистая влага кроликов, иммунных к хогхолере, также является питательной средой для микроорганизмов, вызывающих это заболевание. Микробы в этих условиях развиваются совершенно нормально и имеют вид типичных диплококков. То же относится к вибриону Мечникова, когда он культивируется в водянистой влаге морских свинок, иммунизированных в отношении септицемии, вызываемой этим микробом *.

Таким образом, из всего сказанного можно сделать общий вывод, что в водянистой влаге животных, естественно невосприимчивых или искусственно иммунизированных к тому или иному заболеванию, соответствующие микроорганизмы дают обильный, совершенно нормальный рост.

II

Чтобы дополнить факты, сообщенные в первой части этой статьи, необходимо познакомиться с бактерицидными свойствами водянистой влаги различных животных.

Нутталь ** первый установил, что водянистая влага кроликов обнаруживает бактерицидное действие в отношении *B. anthracis*. Бухнер *** подтвердил это положение и произвел аналогичные наблюдения над водянистой влагой собак и кроликов по отношению к брюшнотифозной палочке.

Как примирить этот хорошо установленный факт с общим правилом, что водянистая влага представляет собой исключи-

* Ann. de l'Inst Pasteur, 1891, стр. 473.
** Zeitschr. f. Hygiene, т. IV, 1888, стр. 382
*** Arch f. Hygiene, т. X, 1889, стр. 151.

тельно хорошую среду для культивирования микроорганизмов?

В обычных опытах по изучению бактерицидных свойств жидкостей организма животных их собирают в пробирки и засевают небольшим количеством тех или иных микробов, выращенных, как правило, на совершенно другой среде. Известно, что внезапный перенос из одной среды в другую очень часто бывает гибельным для большого числа микроорганизмов. Напротив, если обеспечить постепенное привыкание того или иного микроба к среде, полученной из животного организма, то можно получить превосходный рост. Так, Хавкин * в ряде исследований, проведенных в моей лаборатории, получил обильный рост брюшнотифозной палочки в водянистой влаге, хотя в начале его опытов казалось, что эта жидкость обладает бактерицидными свойствами. Таким образом, если водянистая влага испытывается обычным способом, то она оказывается бактерицидной, например, для *B. anthracis*, независимо от того, получена ли она от животного иммунного или неиммунного по отношению к сибирской язве. Следующий опыт показывает правильность этого положения. Водянистая влага кролика, иммунизированного против сибирской язвы, и влага нормального кролика, не иммунного к этой болезни, засевались по отдельности одной каплей крови кролика, погибшего от сибирской язвы. Тотчас после этого чашки Петри с желатиной засевались одной петлей водянистой влаги, в которую были внесены сибиреязвенные палочки. Эта процедура повторялась через 5 мин., через 2 ч. 30 м. и через 5 часов после начала опыта. Исследование чашек дало следующие результаты (см. первую табл. на стр. 338).

Все бациллы погибли очень быстро после посева в водянистую влагу как иммунного, так и неиммунного кролика. Такой результат получался, однако, лишь в том случае, если для посева бралось очень небольшое число бацилл. Если же брать больше посевного материала, бактерии приспособляются, так

* Ann. de l'Inst. Pasteur, 1890, стр. 377.

	Водянистая влага иммунизированного кролика	Водянистая влага нормального кролика
Число колоний тотчас после посева	107	184
Через 5 мин.	0	12
Через $2^1/_2$ часа	0	0
Через 5 час.	0	0

как некоторые из них способны жить в новой среде и давать в конечном итоге обильную культуру.

В другом опыте с водянистой влагой иммунного и нормального кролика результаты были совершенно другие:

	Водянистая влага иммунного кролика	Водянистая влага нормального кролика
Число колоний тотчас после посева	2 624	1 755
Через 40 мин.	2 583	726
Через 3 часа	2 512	4 000

Водянистая влага обоих кроликов вначале вызывала уменьшение количества микробных тел, но вместо полной гибели, как это имело место в первом опыте, часть из них выживала и давала рост обильной культуры. Сравнивая цифровые данные обеих таблиц, можно заключить, что сибиреязвенные палочки легче приспособляются к водянистой влаге нормальных, чем иммунных, кроликов.

Эти данные получены мною случайно при наблюдении, что бациллы погибают в водянистой влаге неиммунных кроликов и переживают во влаге кроликов, искусственно иммунизированных. В одном опыте я сравнивал водянистую влагу морской

свинки — животного, еще более чувствительного к сибирской язве, чем кролик, с водянистой влагой искусственно иммунизированного кролика. Посев чрезвычайно малого количества микробов дал следующие результаты:

	Водянистая влага морской свинки	Водянистая влага иммунного кролика
Число колоний тотчас после посева	5	11
Через 33 мин.	0	0
Через 3 часа	0	11

В этом опыте водянистая влага морской свинки, как оказалось, обладает большей бактерицидной силой, чем влага иммунного кролика.

Таким образом, между бактерицидной силой водянистой влаги и иммунитетом зависимости нет. Этот вывод не является неожиданным, так как уже прежними исследованиями было доказано, что водянистая влага неиммунных кроликов оказывает значительное бактерицидное действие на *B. anthracis*. Наличие бактерицидных свойств водянистой влаги in vitro и чувствительность к сибирской язве являются кажущимися противоречиями *. При внесении капли жидкости, содержащей палочки сибирской язвы, в пробирку с водянистой влагой необходимо встряхивать пробирку для равномерного распределения микробов в водянистой влаге.

Если то же самое количество палочек вводится в переднюю камеру глаза, микробы на некоторое время остаются скученными и гораздо медленнее подвергаются влиянию водянистой влаги. Это особенно важно в процессе приспособления бактерий к существованию в новой среде.

* Virchow's Archiv, т. CXIV 1888, стр. 472.

Если при посеве в водянистую влагу вносить каплю, содержащую бактерий, и не размешивать ее в среде, то культура развивается. Это обстоятельство является причиной того, что обычный посев почти всегда дает обильный рост, в то время как рассев на чашки часто дает отрицательные результаты.

III

После того как было указано, что водянистая влага иммунных и неиммунных животных является средой весьма благоприятной для культивирования микроорганизмов и что последние при росте в этой среде имеют совершенно нормальную форму, оказалось возможным приступить к изучению функциональных изменений у бактерий, выращиваемых в этой жидкости.

Следовало решить вопрос, могут ли бациллы, которые так хорошо растут в водянистой влаге иммунных животных, образовывать в этих условиях пигменты и в особенности токсины.

Я упомянул о пигментах в связи с тем, что Шаррен и Роже неоднократно подчеркивали, что *B. pyocyaneus* при культивировании на средах, полученных от животных, иммунных к этому микробу, образуют лишь следы пиоцианина.

Я использовал для моих опытов штамм *B. pyocyaneus*, обильно дающий зеленый флюоресцирующий пигмент, но потерявший способность выделять пиоцианин в связи с пассажами через организм животного *. Оказалось, что бациллы, культивируемые в водянистой влаге иммунных кроликов, продуцировали столько же зеленого пигмента, что и выращиваемые во влаге, полученной от неиммунизированных животных. При моих многочисленных исследованиях я наблюдал также результаты, требующие специального изучения, а именно: зеленый пигмент образовывался в количестве, значительно большем, чем обычно при выращивании *B. pyocyaneus* в водянистой

* См. Ст. Gissard. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1891, стр. 65.

влаге, полученной от кролика во время острого приступа болезни. Причина этого в том, что водянистая влага таких животных не остается жидкой, а свертывается почти тотчас же после извлечения из глаза.

Гораздо более важен вопрос, претерпевает ли какие-нибудь изменения способность бацилл образовывать токсин.

Какова вирулентность микробов, выращенных в водянистой влаге иммунных кроликов? Уменьшается ли вирулентность в таких случаях благодаря свойству, которое обычно описывают как «ослабляющее свойство» животных жидкостей?

Я исследовал пять различных микроорганизмов, а именно — палочку синего гноя, пневмококк Френкеля, палочку сибирской язвы, микрококк хогхолеры и вибрион Мечникова. Эти опыты показали, что первые четыре из перечисленных микробов при культивировании в водянистой влаге иммунизированных кроликов и вибрион Мечникова при культивировании в водянистой влаге иммунизированной морской свинки не изменяют своих патогенных свойств ни в том, ни в другом случае.

Из серии моих исследований только в одном случае культура бактерий, введенная в водянистую влагу животного, предварительно иммунизированного ими, не вызвала смерти.

Это исключение относится к пневмококкам, культивировавшимся в водянистой влаге кролика, иммунизированного д-ром Ру по отношению к этому микробу. Кролик, пораженный этой культурой, выздоровел, в то время как контрольный кролик, пораженный пневмококком, культивировавшимся в водянистой влаге нормального животного, умер через 36 часов. В четырех других опытах кролики, пораженные культурами пневмококка, выращенными в водянистой влаге иммунных кроликов, погибли приблизительно в те же сроки, что и контрольные животные, а в одном случае даже раньше. С другой стороны, в течение многих опытов с *B. pyocyaneus* я наблюдал, что контрольные животные в двух случаях выздоровели, тогда как кролики, зараженные культурами, выращенными в водянистой влаге иммунных животных, погибли через несколько дней

после заражения. Этот результат не может быть приписан повышению вирулентности бактерий, выросших в водянистой влаге искусственно иммунизированных кроликов, но скорее объясняется тем, что количество водянистой влаги, которое можно получить из глаза, никогда не бывает достаточно велико, чтобы вызвать у кролика заражение *B. pyocyaneus*, маленькие же или средние дозы обычно недостаточны. Незначительное количество водянистой влаги также бывает помехой в опытах с вибрионом Мечникова, когда этот микроорганизм культивируется в водянистой влаге иммунизированных морских свинок. Даже если брать водянистую влагу из обоих глаз, то общее количество ее будет недостаточно, чтобы поставить опыт на взрослой свинке. Но если в опыте употребляются молодые животные *, то легко установить, что вибрионы, культивированные в водянистой влаге иммунной морской свинки, так же вызывают смертельное заболевание, как и те, что культивируются во влаге, полученной от нормального неиммунного животного.

Опыты, поставленные по этому же поводу с возбудителями сибирской язвы или хогхолеры, дали лучшие результаты, так как бесконечно малого количества этих микробов достаточно, чтобы вызвать гибель зараженных животных.

19 января 1891 г. был поставлен опыт, который показал, что двух капель культуры сибиреязвенной палочки, выращенной в водянистой влаге кролика, иммунизированного против этого микроба, достаточно, чтобы вызвать гибель другого кролика через $53^1/_4$ часа с типичными признаками этого заболевания.

В другом опыте, поставленном 24 января 1892 г., я пользовался культурой возбудителя хогхолеры, выращенной в водянистой влаге кролика, иммунизированного против этой болезни. Несколько капель этой культуры, введенной в ушную вену кролика (весом 2013 г), убило его через 10 часов, причем в крови сердца было обнаружено большое количество этих микробов. Контрольные кролики, зараженные культурой, выращенной

* В этом случае меньшие количества производят летальный эффект.

в водянистой влаге неиммунного кролика (весом 1995 г), погибли на несколько часов позже.

Так называемое «ослабляющее действие» не присуще водянистой влаге искусственно иммунизированного животного, и культуры, выращенные на этих средах, всегда обладают высокой вирулентностью.

Может быть, водянистая влага имеет так называемые антитоксические свойства, которые, по Берингу и Китазато*, можно обнаружить в сыворотке кроликов, искусственно иммунизированных против столбняка? Соответственно данным Вальяра** водянистая влага иммунных кроликов ни в какой мере не снижает токсического действия столбняка. Исследование антитоксических свойств водянистой влаги по отношению к другим инфекциям в настоящее время неосуществимо вследствие недостатка наших знаний в этой области.

Результаты настоящего исследования могут быть суммированы в следующих выводах:

1. Водянистая влага является хорошей питательной средой для всех микробов, а также и для тех, к которым животное, дающее водянистую влагу, иммунно.

2. В редких случаях водянистая влага обладает бактерицидным свойством, но оно не зависит от степени невосприимчивости того животного, от которого получена жидкость.

3. Микроорганизмы, выращенные в водянистой влаге иммунизированных животных, сохраняют свою вирулентность.

4. Так называемые антитоксические свойства не присущи водянистой влаге иммунизированных животных.

---

* Deutsche med. Wochenschr., 1890, стр. 1113.

** Comptes rendus de la Soc. Biol., 1891, стр. 463.

ИММУНИТЕТ И ВОСПРИИМЧИВОСТЬ К КИШЕЧНОЙ ХОЛЕРЕ

I. О МЕСТНОСТЯХ, БЛАГОПОЛУЧНЫХ ПО ХОЛЕРЕ

С тех пор[84] как было установлено, что азиатская холера является заболеванием, обусловленным внедрением в организм коховского вибриона, перед учеными возникла новая проблема: объяснить, исходя из теории о бацилле-запятой[85], некоторые эпидемиологические данные, которые не только противоречат этой концепции, но и служат аргументами, опровергающими ее.

Уже давно поражал тот факт, что некоторые местности настолько благоприятствуют развитию холеры, что она является там эндемическим заболеванием; в других, наоборот, несмотря на частые заносы холерных микробов, заболевание никогда не приобретает эпидемического характера.

С другой стороны, было замечено, что большое число индивидуумов даже в эндемических очагах не заболевает холерой,— явление, находящееся в полном соответствии с экспериментальными данными, показавшими, что человек может проглотить значительное количество холерных вибрионов и не заболеть. Это наблюдение было сделано на лицах, проглотивших холерных вибрионов в эндемических местностях в межэпидемический период. Уэлл, врач английской армии в Индии, в 1892 г. во время эпидемии в Будапеште четыре раза проглотил вибрионов Коха. Иногда он наблюдал у себя появление испражнений мягкой консистенции, не сопровождавшееся

каким-либо недомоганием *. Нередко холерных вибрионов находили в испражнениях здоровых людей. Наконец, многочисленные, хорошо известные исследования доказали слабую чувствительность различных животных к холерному вирусу. Даже обезьяны оказались невосприимчивыми.

Таким образом, природа дает нам ряд примеров невосприимчивости к холере и указывает тем самым путь к изучению эпидемиологии этого заболевания.

Начнем с благополучных по холере местностей. Имеются ли в некоторых местностях, не поражаемых холерой, особые условия, препятствующие размножению специфического микроба? В то время, когда полагали, что вибрионы Коха вызывают заболевание, только находясь в виде спор, можно было думать, что необходимы какие-то особые условия окружающей среды, способствующие переходу микроба в эту резистентную стадию. Но гипотеза о холерных спорах отпала, когда было установлено, что холерный вибрион сохраняется долгое время вне организма и попадает в кишечник в вегетативном состоянии.

Весной 1893 г., когда ни в Париже, ни в его окрестностях не было холеры, Бляхштейн нашел в воде реки Сены, взятой в Париже у Пуэн дю Жур **, холерного вибриона. Я предложил тогда Санарелли *** продолжать эти исследования, прерванные отъездом Бляхштейна. Последний нашел вибриона в условиях, которые не оставляли сомнения в значении этого открытия. Посевы на желатиновые пластинки хранившейся в сосуде воды из реки Сены дали рост нескольких разжижающих желатину колоний, сходных с колониями холерного вибриона. Бляхштейн был так далек от мысли о возможном присутствии этого микроба, что прежде всего подумал о разжижающих желатину кокках. Микроскопическое исследование открыло истинную природу этих колоний. Сравнительное изучение убедило его, что микроб

* Цитировано по Драше (Drasche)· Ueber den gegenwärtigen Stand der bacillären Cholerafrage, стр. 61.

** Ann. de l'Inst. Pasteur, 1893, стр. 691.

*** Там же, стр. 693.

имеет большое сходство с холерным вибрионом, выделенным в Курбвуа, и я без труда установил, что мои свинки, вакцинированные против холерного перитонита, оказались невосприимчивыми к микробу, выделенному в Пуэн дю Жур.

Санарелли подтвердил это открытие. Он нашел холерных вибрионов в воде реки Сены около Сен-Клу, где не было эпидемии, и даже в воде этой же реки в Версале, местности, классической по своей «иммунности» к холере. Почти во всех эпидемиях холеры, свирепствовавших во Франции, наблюдались заболевания и в Версале; но эти случаи всегда оставались изолированными, и холера никогда не имела здесь значительного распространения. Начиная с первых эпидемий (1832—1865 гг.) естественная невосприимчивость Версаля была уже ясно выражена; она подтвердилась и в последние двадцать лет. В 1873 г. наблюдались только три случая холеры со смертельным исходом, цитированные Санарелли *. И, однако, Версаль далеко не безупречен в санитарном отношении; часть воды, которая его питает (до осени 1893 г.), отведена из Сены ниже Парижа и его пригородов, где часто свирепствовали холерные эпидемии. В этой воде, протекавшей по длинному водопроводу, развелись моллюски, которые здесь же умирали, и вода имела настолько отвратительный вкус, что потребители не переставали жаловаться.

И вот, в этих условиях, вблизи холерного очага в Париже, Версаль оставался благополучным! Этот «иммунитет» не обусловлен невозможностью для холерного вибриона жить в воде, которой снабжается Версаль, так как здесь он был обнаружен Санарелли. Но является ли действительно этот вибрион возбудителем холеры? В последние годы открыто, как известно, много вибрионов, очень похожих на вибриона Коха, и вопрос о специфической диагностике этого микроба — один из наиболее трудных. Установленные Кохом в 1884 г. и даже в 1893 г. правила неприменимы сегодня. Признаки, казавшиеся раньше

---

* Пруст, Неттер и Туано приводят точные данные об «иммунности» Версаля в «Revue d'Hygiène», 1893, стр. 587.

постоянными и стойкими, оказались весьма изменчивыми. Вот почему в лучших бактериологических лабораториях и даже в лаборатории самого Коха случалось много раз, что вибрионы, признанные впоследствии холерными, ранее рассматривались как нехолерные, и наоборот. История вибриона, выделенного в Массауа[86], и вибриона Иванова[87] известна всему миру.

Убежденный в изменчивости специфических признаков бактерий вообще и холерного вибриона, в частности, я не мог полагаться на его свойства, так хорошо изученные Санарелли. По своему внешнему виду, по свойствам культур (типичное разжижение желатины, образование пленки на поверхности жидких сред и т. д.), по нитрозоиндоловой реакции и способности вызывать холерный перитонит у животных выделенный в Версале вибрион был подлинным холерным вибрионом, и притом самого достоверного происхождения. Однако главный вопрос заключался не в том, холерный ли это вибрион или нет, а в том, является ли он возбудителем холеры у человека.

Благодаря помощи многих друзей, которым я выражаю свою глубокую благодарность, вопрос этот был разрешен окончательно. Я убедился, что культура вибриона, выделенного Санарелли из воды одного из фонтанов на площади Ош в Версале, действует на человека так же, как культуры вибрионов, выделенных из холерных испражнений. Однако, наученный опытом 1893 г.[88], я приступил к изучению этого вопроса с большой осторожностью и всегда давал лишь очень небольшие дозы культуры. Два лица выпили натощак без предварительного щелочения желудочного сока $^{1}/_{88}$ агаровой культуры, росшей при 36° в течение $22^{1}/_{2}$ часов и разбавленной небольшим количеством бульона. Одна капля этой взвеси была опущена в воду, которая была затем разлита в два стакана: жидкость не оказала абсолютно никакого действия. Три других лица, выпивших в таких же условиях двойную дозу культуры выделенного в Версале вибриона, тоже не испытали никаких расстройств. Но шестое лицо, проглотившее натощак без предварительной нейтрализации желудочного сока $^{1}/_{44}$ той же культуры, заболело

поносом. Последний появился через 36—40 часов после приема культуры и продолжался двое суток. Испражнения очень жидкой консистенции были все время окрашены и содержали большое количество тонких спирилл и значительное число вибрионов, совершенно похожих на вибрионы проглоченной культуры. Частицы испражнений, посеянные на пептонную воду с 2% желатины или непосредственно на желатиновые пластинки, дали рост выделенного в Версале (Сена) вибриона Санарелли. На пептонной воде образовалась характерная пленка, состоящая из чистой культуры вибриона; на желатиновых пластинках наряду с вибрионами выросли многочисленные колонии *B. coli*.

Приведенный эксперимент, подтверждающий данные Гастерлика, доказывает, что холерный вибрион может проникнуть через не нейтрализованный желудочный сок в кишечник и размножаться в последнем. Однако в опыте, произведенном в Вене[89], такой результат был получен с трехсуточной культурой на желатине, которая была проглочена почти целиком; в описанном же мною случае количество вибрионов было гораздо меньше. Одновременно наш опыт доказывает, что версальский вибрион обладает способностью вызывать поносы у человека.

Шесть лиц проглотили культуры вибриона после предварительной нейтрализации желудочной кислоты раствором двууглекислой соды (1 г на прием). Все перенесли довольно сильную диаррею с благополучным исходом. Л. проглотил натощак после приема 1 г двууглекислой соды одну каплю 20-часовой культуры на среде, состоявшей из 100 частей воды, 2 г желатины, 1 г пептона и 1 г поваренной соли. Вынутая из термостата (36°), культура эта оставалась в течение 6 дней при комнатной температуре (15°). Появившийся на следующий день после приема культуры понос длился 4 дня. Жидкие, но окрашенные испражнения содержали громадное количество вибрионов, как всегда, очень тонких. Выделение чистой культуры из этих испражнений не представляло никаких затруднений. В пяти

других опытах этой серии 21-часовая культура версальского вибриона, выращенная при 36° на агаре и оставленная на 5 дней при 15°, была проглочена в бóльших количествах — до $^1/_8$ исходной культуры. Лицо, проглотившее это максимальное количество, перенесло только кратковременную диаррею. Аппетит и общее самочувствие не были нарушены. У трех лиц, проглотивших по $^1/_{12}$ культуры, понос продолжался от 1 до 7 дней. Стул был жидкий, но окрашенный. Из испражнений легко выделялся версальский вибрион в чистой культуре. У гр. А., последнего в этой серии опытов, понос с рисовидными испражнениями обнаружился через 50 часов после приема $^1/_{12}$ культуры (желудочный сок предварительно был нейтрализован 1 г двууглекислой соды) и длился 3 дня. Эта холероподобная диаррея не сопровождалась ни рвотой, ни судорогами. В испражнениях найдены очень тонкие спириллы и типичный версальский вибрион.

Следующий случай окончательно доказывает, что этот вибрион является возбудителем холеры: две капли 20-часовой агаровой культуры (при 36°), хранившейся в течение 10 дней при температуре 15—17°, вызвали приступ настоящей холеры. Вибрионы были проглочены натощак, немедленно после приема 1 г двууглекислой соды. Появившийся на следующий день понос сопровождался обильными рисовидными испражнениями; рвота, судороги, анурия и гипотермия (до 36,5° в прямой кишке) дополняли классическую картину холеры. Рвота и судороги продолжались всего несколько часов, понос длился 3 дня, после чего вид и консистенция испражнений изменились: они стали окрашенными и более плотными. Следует отметить, что у другого лица прием одной капли той же эмульсии в тех же условиях не вызвал ни малейшего расстройства. Самочувствие оставалось хорошим и стул нормальным[90].

Итак, сомнения невозможны. Вибрион, выделенный из воды Сены в Версале, является холерным вибрионом, и нельзя объяснить «иммунность» этого города тем, что специфический вибрион не может размножаться в этой не поражаемой холерой местности.

Вода в Версале вообще изобилует вибрионами. Санарелли выделил из воды прудов вибрион, который разжижал желатину, но не давал нитрозоиндоловой реакции. Я принялся за исследование воды осенью 1893 г., но мне удалось выделить из вод Версаля только двух изогнутых вибрионов, не разжижавших желатины. Они находились в питьевой воде в большом количестве, но были совершенно непатогенны для человека. Четыре лица, проглотившие после нейтрализации желудочного сока до $^1/_2$ агаровой культуры этих вибрионов, не испытали никаких болезненных явлений.

Основной результат, вытекающий из опытов с версальским вибрионом, удалось подтвердить изучением другого вибриона, выделенного Санарелли также из воды Сены у Сен-Клу летом 1893 г. Эта местность, не отличающаяся таким постоянным благополучием, как Версаль, не была поражена в 1892 г., ни тем более в 1893 г., когда азиатская холера, подтвержденная бактериологическим анализом, была обнаружена в окрестностях Парижа только в одном случае, в Сен-Дени. Неттер *, производивший это исследование, тщетно старался обнаружить бациллы-запятые во всех других подозрительных случаях. Я уже упоминал в моем втором сообщении, что в Париже больные, страдающие холероподобными заболеваниями и поступившие в 1893 г. в больницу Неттера, не болели истинной холерой, в чем я сам убедился путем бактериологических исследований.

Изучение вибриона, выделенного в Сен-Клу, относится к случаям временного благополучия местности. Этот микроб, большая вирулентность которого для животных была уже отмечена Санарелли, оказался также вирулентным для человека. Предпринятые мною опыты были проведены следующим образом. Вибрион выращивался на агаре при 35—36° в течение одного или нескольких дней, после чего культуры хранились несколько дней в лаборатории при 15—17°. Бульонные эмульсии вибрионов были приготовлены таким образом, что каждая

---

* См. предыдущую сноску, «Revue d'Hygiène», стр. 590.

культура заключалась в объеме 45—50 капель. Одну или несколько капель этой взвеси, опущенные в стакан воды, проглатывали натощак. Лица, пожелавшие проглотить эти культуры, так же как и ранее выпившие взвеси версальского вибриона, не принимали участия в опытах, проведенных весной 1893 г. (описанных мною в моем втором сообщении).

Из семи человек, проглотивших (после нейтрализации желудочной кислотности 1 г двууглекислой соды) выделенного в Сен-Клу вибриона, только у двух был отмечен понос и то после приема 3—4 капель упомянутой выше эмульсии. Пять других, принявших внутрь только по 1—2 капли, не испытали никаких расстройств.

В двух случаях, когда вибрион оказал действие, понос появился на следующий день после приема культуры. В первом случае (С.) были проглочены 4 капли 40-дневной культуры. Последняя инкубировалась 3 дня в термостате при 37°, а остальное время хранилась при комнатной температуре. Вызванный этим вибрионом довольно слабый понос продолжался 7 дней, причем стул наблюдался не более трех раз в течение 24 часов. Жидкие, цвета охры, испражнения, посеянные на желатиновые пластинки, дали рост многочисленных колоний вибриона Сен-Клу наряду с колониями *B. coli*. Этот легкий понос не осложнился никакими другими холерными симптомами.

Другой заболевший (В.) проглотил 3 капли той же эмульсии. Развившийся понос длился 5 дней. На высоте заболевания появилась тошнота и рвота, но все время самочувствие оставалось удовлетворительным. Испражнения, очень жидкой консистенции в первые дни, оставались окрашенными и имели запах кала. При посеве испражнений на пептонную воду с 2% желатины наблюдалось образование (при 36°) пленок, почти сплошь состоящих из вибрионов Сен-Клу. Последние развивались и на желатиновых пластинках, но в меньшем количестве.

Пять лиц, выпивших натощак 1—2 капли бульонной эмульсии вибриона Сен-Клу без предварительной нейтрализации желудочного сока, не испытали никаких расстройств.

Несмотря на то, что вибрион Сен-Клу оказался менее вирулентным для человека, чем версальский вибрион (Сена), он тем не менее безусловно способен вызвать заболевание холерой*. Бациллы-запятые, выделенные из холерных испражнений и проглоченные в гораздо большем количестве, вызывали чаще всего такие же легкие симптомы, как и вибрионы, выделенные в Сен-Клу.

Факты, изложенные в этом разделе, позволяют сделать несколько выводов. Они, во-первых, доказывают, что *холерные вибрионы могут находиться в воде в большом количестве, оставаться в ней в течение нескольких месяцев после прекращения эпидемии и сохранять в этой среде способность вызывать заболевание холерой.*

Этот результат полностью подтверждает эпидемиологические данные, согласно которым вибрион азиатской холеры переносится водой. С другой стороны, *присутствие этого микроба в воде еще не обусловливает появления холеры.*

Эти заключения бросают свет и на другие факты, отмеченные по поводу водных вибрионов. В наиболее полной работе по этому вопросу Дунбара из Гамбурга ** мы находим описание большого количества вибрионов, сходных с вибрионами холеры (choleraähnliche Vibrionen). Дунбар находил их в воде и иле реки Эльбы в Гамбурге до ноября и декабря 1893 г., т. е. после прекращения эпидемии. Он нашел их даже в Эльбе у порта Августа в Дрездене — городе, известном своим благополучием по холере. Но ввиду того, что Дунбар не испытывал действия этих вибрионов на людях и так как эти микробы изменчивы, он не решался рассматривать их как холерных. Опыты с вибрионами, выделенными в Версале (Сена) и Сен-Клу, дают основание

* Следует отметить, что вибрион Сен-Клу, обладающий большой патогенностью для лабораторных животных, вирулентен и для голубя (см. Санарелли). Этот факт подтверждает мнение авторов (Гамалеи, Савченко, Салюса и др.), которые полагают, что некоторые холерные вибрионы очень вирулентны для голубей.

** Arbeiten a. d. k. Gesundheitsamte, т. IX, 1894, стр. 379.

предположить, что вибрионы Дунбара или по крайней мере некоторые из них являются истинными холерными вибрионами.

Во всяком случае можно считать доказанным, что вибрион — возбудитель холеры может размножаться в водах местностей, постоянно или временно не поражаемых этой инфекцией[91] *и что поэтому «иммунность» местности нельзя объяснять тем, что специфический микроб не может в ней жить**.

II. ПРЕДОХРАНИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА КРОВИ ЖИТЕЛЕЙ БЛАГОПОЛУЧНЫХ ПО ХОЛЕРЕ МЕСТНОСТЕЙ

Данные предыдущей главы находятся в полном соответствии с результатами опытов на людях, приведенными в моем втором сообщении. *Между восприимчивостью человека к холере и вирулентностью холерного вибриона для лабораторных животных нет прямой и постоянной пропорциональности.* Так, первый случай экспериментальной холеры у человека был вызван вибрионом, выделенным в 1884 г., почти совершенно авирулентным для животных вообще и морской свинки в частности. Вибрион, выделенный в Сен-Клу, более вирулентный для животных, чем версальский вибрион, оказался для человека менее вирулентным. Второй случай холеры у человека был вызван небольшой дозой 11-дневной культуры; как известно, для животных, более вирулентны свежие суточные или двухсуточные культуры. Начиная с третьего дня эта вирулентность постепенно падает. С другой стороны, человек может проглотить безнаказанно значительное количество как односуточной так и многосуточной культуры холерного вибриона. Имея в виду именно эти факты, я высказал в конце моего второго сообщения гипотезу, что для возникновения холеры необходима особая

* Это ни в коем случае не означает, что на земном шаре нет таких точек, где холерный вибрион не мог бы найти условий, совершенно не благоприятствующих его существованию.

чувствительность человеческого организма, природа которой нам неизвестна. Во всяком случае это не предрасположение к кишечным расстройствам, а нечто совершенно особое. Исходя из этого предположения, я набросал программу последующих исследований: о действии пищеварительных соков, о клеточных элементах организма, о микробах пищеварительного канала, о холерных вибрионах и их токсинах.

Но, прежде чем приступить к этой трудной и сложной проблеме, необходимо было разрешить следующий вопрос: не играет ли роли в постоянном или временном благополучии данной местности, наступившем после холерной эпидемии, иммунизация организма вследствие проглатывания столь распространенных в воде вибрионов. Ввиду различной вирулентности этих микробов может случиться, что среди них имеются вибрионы, способные вакцинировать организм против патогенного действия холерного вируса.

Изучая питьевую воду Лиона и Женевы осенью 1893 г. (образцы которой мне были любезно предоставлены Кельшем и Массолем), я убедился, что жители этих городов поглощают множество вибрионов. Однако штаммы, которые мне удалось выделить в это позднее время года, не разжижали желатины, не давали нитрозоиндоловой реакции (хотя и продуцировали нитриты) и обладали слабой вирулентностью для морской свинки. Эти вибрионы были абсолютно непатогенны для человека. Так, шесть человек, проглотивших $^{3}/_{8}$ агаровой культуры вибриона, выделенного в Лионе, не почувствовали никакого недомогания. У четырех других лиц, проглотивших до $^{1}/_{4}$ свежей культуры выделенного в Женеве вибриона, кишечные или другие расстройства также не отмечались. Но, может быть, среди этих столь безобидных вибрионов встречаются и такие, которые обладают способностью вакцинировать человека против возбудителя холеры?

Ввиду того, что не местности, а их население невосприимчиво к холерному вибриону, возможно (если допустить влияние вакцинации), что предохранительные свойства крови жителей

против холерного перитонита свинок возрастают. Предпринятые ранее в этом направлении опыты не дали, говоря по правде, ободряющих результатов, так как выявили слабое соответствие между предохранительными свойствами и иммунитетом (см. наше первое сообщение). Но, принимая во внимание трудность этой проблемы, все же следовало заняться изучением этого вопроса. Клемперер* нашел, что после приема $^1/_2$ л убитой холерной культуры предохраняющая сила его крови повысилась в 25 раз. Разве нельзя допустить, что при ежедневном проглатывании живых вакцин у обитателей благополучных по холере местностей происходит нечто подобное? Благодаря содействию многих коллег и, в частности, Лионнэ, которым я приношу свою благодарность, я получил кровь нескольких лиц, проживающих в Версале и Лионе, двух классических местностях, известных своим благополучием по холере. Кровь четырех версальцев, поступивших в гражданский госпиталь в Версале, обладала даже в очень больши́х дозах слабыми предохранительными свойствами. В одном только случае 1 см³ сыворотки предохранил морскую свинку весом 420 г против внутрибрюшинно введенной $^1/_3$ культуры (смертельная доза) холерного вибриона, выделенного в Курбвуа. Сыворотка трех других жителей Версаля, введенная в брюшную полость в дозе 1,5 см³ за 21 час до заражения $^1/_3$ культуры того же вибриона не спасла морских свинок весом от 370 до 420 г.

Кровь жителей Лиона оказалась более эффективной, чем кровь обитателей Версаля. Из 10 человек, исследованных в этом отношении, сыворотка двух оказывала предохраняющее действие в дозе 0,5 см³, в остальных случаях — в дозах от 0,8 до 1 см³ и 4 см³ на трех свинок весом от 393 до 472 г, от холерного перитонита. Морская свинка, получившая самую большую дозу сыворотки (4 см³), пала через $9^1/_2$ часов, даже раньше контрольного животного; 0,5 и 0,25 см³ сыворотки другого уроженца Лиона, 31 года, постоянно проживавшего в этом городе, не

* Berliner klin. Wochenschr., 1892, N 50.

предохранила морских свинок от холеры, но та же сыворотка оказалась эффективной в дозах 1 $см^3$, $1,5^3$ и 2 $см^3$.

Я не считал нужным продолжать эти исследования, так как *факты, установленные в этих 14 случаях, не дали никаких оснований предполагать наличие предохранительных свойств в крови обитателей не поражаемых холерой местностей.* Если бы опыты доказали обратное, т. е. если бы была обнаружена чрезвычайная предохраняющая сила сыворотки обитателей данной местности, можно было бы допустить естественную вакцинацию. Но, с другой стороны, ввиду того, что свойства сывороток оказались такими же, как и в других местах, нельзя отрицать и возможности существования иммунитета вследствие вакцинации у населения не поражаемых холерой местностей.

III. ПОПЫТКИ КИШЕЧНОЙ ВАКЦИНАЦИИ

Для того чтобы решить вопрос, поставленный в предыдущей главе, нужно было опять прибегнуть к крайнему, но самому эффективному средству — эксперименту на людях. Многие лица, на собственном опыте убедившиеся в относительной безвредности водных вибрионов, добровольно предложили себя для новых испытаний. Я приношу им здесь свою благодарность.

Следует напомнить, что некоторые опыты, приведенные в моем втором сообщении, указывали на возможность вакцинировать человека через кишечник. Я упоминал, что на Лятапи и меня суточная культура вибриона, выделенного в Гамбурге, не оказала никакого действия, после того как мы предварительно 2 раза приняли более или менее долго хранившиеся культуры этого вибриона. Изложение этих опытов я сопроводил следующим замечанием:

«Несмотря на то, что трудно делать заключения на основании небольшого числа фактов, все же из этого опыта с вибрионом, выделенным в Гамбурге, как будто вытекает, что предварительное введение (через рот) многосуточных культур не только не

вызывает никаких кишечных (или других) расстройств, но вакцинирует против действия молодых культур этого микроба» («Annales», 1893, стр. 577).

Некоторые другие факты, установленные Клемперером, Гастерликом, Савченко и Заболотным, подкрепляют это заключение. С другой стороны, мысль о том, что во время эпидемии холеры всякое холероподобное заболевание или даже незаметное действие специфического вируса могут предохранить от настоящей холеры, настолько правдоподобна и так распространена, что можно было a priori ожидать ее полного подтверждения. Ферран* допускал, что «внезапное прекращение холеры связано с тем, что способное заразиться население оказывается вакцинированным». Он предложил поэтому вакцинировать людей, заражая «питьевую воду большими количествами ослабленных культур бациллы-запятой».

Рассмотрим сначала данные, относящиеся к этому вопросу. Я поставил в общей сложности (не считая вышеупомянутых) семь опытов, из которых два — в совершенно одинаковых условиях. Два лица, М. и Г., проглотившие без всякого вреда для себя по 2 капли бульонной эмульсии, приготовленной из старой культуры ** вибриона, выделенного в Сен-Клу, и 11 дней спустя 3 капли эмульсии более молодой культуры того же вибриона *** не обнаружили никакого действия этой культуры. В то же время у третьего лица, проглотившего три капли культуры того же вибриона, хранившейся еще дольше, появился понос,

* Comptes rendus de la Soc. Biol., 1892, N 30.

** Вибрион, выделенный в Сен-Клу, был посеян за 40 дней до того на агар и оставался 3 дня при 35°; затем культура была перенесена в лабораторию, в которой температура колебалась между 15 и 17°. За 8 дней до употребления культура была смешана с бульоном. Две капли этой смеси соответствовали $^1/_{25}$ всей культуры. Эта доза, разведенная чистой водой, была проглочена немедленно после приема 1 г двууглекислой соды.

*** Посев на агар выделенного в Сен-Клу вибриона был произведен за 14 дней до употребления. После инкубирования при 36° культура смешивалась с бульоном и хранилась в лаборатории в закрытой пробирке. Приему культуры предшествовал прием 1 г двууглекислой соды.

длившийся несколько дней. Это указывало на вакцинирующее действие первой принятой дозы. Неделю спустя после приема второй дозы М. и Г. проглотили (как всегда, немедленно после приема 1 г растворенной в воде двууглекислой соды) две капли эмульсии из 11-дневной культуры * вибриона, выделенного в Версале (Сена).

Одна капля той же культуры вызвала у третьего лица, проглотившего культуру в первый раз, легкий понос с очень жидкими, хотя и окрашенными, испражнениями.

Так как у М. и Г. вибрионы не вызвали никакого расстройства, можно, конечно, сделать вывод о ясно выраженном вакцинирующем действии. В этом опыте, произведенном на двух группах, лица вакцинированные не заболели, в то время как у контрольной группы — невакцинированной — развился понос.

Из третьего опыта можно было сделать аналогичное заключение. Одно лицо (В.) после приема $^1/_{12}$ агаровой культуры вибриона, выделенного в Версале (Сена) **, заболело диарреей, длившейся 3 дня и сопровождавшейся жидкими, но окрашенными, испражнениями. Самочувствие прекрасное. Однако понос был вызван специфическим возбудителем, так как холерный вибрион был выделен из испражнений без труда. Спустя 12 дней после первого приема В. опять выпил $^1/_{12}$ культуры *** без каких-либо вслед за тем признаков кишечного расстройства.

Продолжим описание наших опытов вакцинации. Старик С.,

---

* Эта культура получена на пептонной воде с 2% желатины; после 20-часового пребывания при 36° хранилась 10 дней при комнатной температуре.

** Культура оставалась 21 час при 36°, после чего хранилась 5 суток в лаборатории при 15—17°. Непосредственно перед приемом культуры В. принял 1 г двууглекислой соды в воде.

*** Вибрион, выделенный в Версале (Сена), был посеян на агар за 2 дня до приема. После пребывания в термостате при 36° в течение 22 ч. 30 м. культура была перенесена накануне опыта в лабораторию, разведена бульоном и перелита в пробирку.

69 лет, принял натощак (после нейтрализации желудочного сока 1 г двууглекислой соды) 2 капли суспензии вибриона, выделенного в Сен-Клу (описание культуры которого дано в сноске на стр. 357), без каких-либо последствий. Спустя неделю после этого опыта С. проглотил (немедленно после приема 1 г двууглекислой соды) 4 капли той же культуры, хранившейся на 7 дней дольше. Несмотря на то, что культура была уже 40-дневной давности и что С. перенес вакцинирующую инъекцию, на следующий день после приема культуры появился специфический понос, который продолжался целую неделю. Он был легким, не сопровождался никакими осложнениями и в этом отношении не отличался от диарреи, которая наблюдалась у лиц, не подвергавшихся предварительно попыткам вакцинации. Из окрашенных испражнений наряду с вибрионом выделен и *B. coli*.

В другом опыте Р. выпил (после приема 1 г соды) 2 капли той же взвеси выделенного в Сен-Клу вибриона, что и С.; вибрион не оказал никакого действия. Спустя 5 дней он проглотил 1 г двууглекислой соды и 3 капли той же суспензии. На следующий день появился легкий понос, который длился 6 дней и не сопровождался осложнениями. Из жидких окрашенных испражнений был высеян вибрион, образовавший характерные колонии на желатиновых пластинках.

В других опытах я сочетал выделенного в Сен-Клу вибриона, менее патогенного для человека, с более вирулентным вибрионом, выделенным из реки Сены в Версале. Я хотел испытать вакцинирующее действие первого против второго. С этой целью С. выпил 2 капли бульонной эмульсии, приготовленной из суточной агаровой культуры вибриона, выделенного в Сен-Клу. Культура хранилась в течение 9 дней в лаборатории. В этом случае раствор соды не был принят. С. не испытал никакого расстройства и через неделю после первого опыта подвергся повторному эксперименту. Он выпил сначала раствор двууглекислой соды (1 г) и немедленно после этого 1 каплю культуры вибриона, выделенного в Версале (Сена) и выращенного на пептонной воде

с 2% желатины. Такое же количество той же культуры, приготовленной в тех же условиях, было в тот же день проглочено Л. Этот опыт описан в настоящем сообщении. В то время как у последнего лица на следующий день появился легкий понос с окрашенными испражнениями, С. не испытал вначале никаких последствий от приема культуры. Но спустя 5 дней он почувствовал общую слабость; на следующий день открылся сильный понос. Испражнения стали бесцветными, рисовидными и содержали много тонких вибрионов, которые давали обильные культуры. Температура в прямой кишке понизилась до 36,5°. Понос продолжался 3 дня и не сопровождался ни рвотой, ни судорогами. Общее самочувствие вскоре улучшилось, и температура стала нормальной.

Перед нами случай, когда очень малая доза вибрионов вызвала у человека, ранее подвергшегося предохранительному лечению, холероподобный понос, гораздо более сильный, чем это наблюдалось у лица, служившего в качестве контроля. Может быть, неэффективность первой вакцинирующей дозы была обусловлена тем, что желудочная кислотность не была нейтрализована? Следующий опыт позволил выяснить этот вопрос.

Г. выпил после приема водного раствора двууглекислой соды (1 г) 3 капли эмульсии выделенного в Сен-Клу вибриона (приготовление эмульсии описано в примечании на стр. 357 и упоминается на стр. 359 этого сообщения). Через неделю он проглотил 1 каплю эмульсии четырехсуточной агаровой культуры (36°) того же вибриона. И в этом случае, как и в двух последующих, Г. предварительно принял внутрь 1 г соды. Спустя 9 дней после приема второй дозы Г. проглотил третью, состоявшую из 3 капель культуры, выращенной на пептонной воде с 2% желатины (см. прим. * на стр. 358). Эти три дозы, принятые внутрь, не оказали никакого действия. Но когда ровно через неделю после приема третьей дозы Г. проглотил 2 капли суспензии выделенного в Версале (Сена) вибриона, не оказавшей никакого действия на М. и И. (стр. 358, прим. ***), у него открылся понос.

Он начался через 36 часов после последнего приема вибриона, продолжался 4 дня и не сопровождался никакими осложнениями. Испражнения, в соответствии с заболеванием, были жидкой консистенции и светлосерого цвета. Они содержали, кроме разного рода бактерий, большое количество тонких вибрионов. Из испражнений без труда была высеяна чистая культура выделенного в Версале (Сена) вибриона. Вот пример, когда три принятые дозы вибриона с предшествовавшим приемом соды не оказали никакого вакцинирующего действия.

Изложенные в этой главе факты не дают нам права рассматривать естественную вакцинацию через кишечник как нечто постоянное и имеющее хотя бы в некоторой степени общий характер. Этим полностью подтверждаются и результаты исследований предохранительных свойств крови жителей Лиона и Версаля.

Ввиду того, что в наших опытах даже *холерные вибрионы, принятые внутрь в условиях, особенно благоприятных для вакцинирующего действия, не предохранили организм против патогенного действия этих микробов*[92], мы считали бесполезным распространить наши исследования на организм, подвергшийся предварительно действию таких безвредных микробов, как вибрионы, выделенные в Версале, но не из реки Сены, тем более что в эксперименте, приведенном в моем втором сообщении, вибрион Гамалеи даже в большой дозе не предохранил от поноса, возбудителем которого был вибрион, выделенный в Гамбурге.

IV. ВЛИЯНИЕ МИКРОБОВ НА ВИБРИОНОВ В КУЛЬТУРЕ

На основании данных, приведенных в двух предыдущих главах, гипотезу, объясняющую невосприимчивость к холере постоянной, но незаметной вакцинацией, следовало окончательно отвергнуть. Это дало возможность приступить к выполнению программы исследований, намеченной в конце моего второго сообщения.

С одной стороны, наблюдения над действием водных вибрионов на человека подкрепляли заключения, которые вытекали из опубликованных мною в 1893 г. опытов. Было ясно, что к действию микробов присоединялся какой-то особый фактор, придававший их роли в кишечных расстройствах необычный характер. Индивидуальное предрасположение имеет значение при всех инфекциях, однако ни в одном экспериментальном заболевании оно не является столь доминирующим. В исследованиях, приведенных в моем втором сообщении, холера была вызвана наименее вирулентным вибрионом, хранившимся в лаборатории 9 лет, в то время как свежевыделенные запятые вызывали только небольшой понос. В опытах с водными вибрионами небольшая доза 11-дневной культуры выделенного в Версале вибриона обусловила особенно сильное холероподобное расстройство. Действие этих вибрионов настолько непостоянно, что все наши сведения о вирулентности, вакцинации и т. п. не дают возможности предвидеть эти явления. Очевидно, что холерный микроб подвергается в пищеварительных органах влиянию, которое обусловливает непостоянство его действия.

В своей недавней работе Клемперер *, изучая этот вопрос, основывался на том, что микробы были обнаружены в испражнениях как здоровых людей, так и перенесших легкий понос. Он резонно настаивает на невозможности объяснить дезинфицирующим действием желудочного сока ничтожную активность холерного вибриона у человека. Значит, микробы прошли через желудок и размножились в кишечнике; но здесь они натолкнулись на какое-то препятствие, угнетающее их патогенное действие. По мнению Клемперера, такими угнетающими свойствами обладают нуклеины кишечного эпителия. Он полагает, что «основной причиной естественной невосприимчивости к холере человека и животных является свойство нуклеина кишечного эпителия превращать яд холерных вибрионов, вегетирующих в кишечнике, в иммунизирующее веще-

* Deutsche med. Wochenschr., 1894, стр. 435.

ство». Если эпителиальные клетки некротизируются, нуклеин, действие которого проявляется только в кислой или нейтральной среде, не выполняет больше своей защитной функции, следствием чего является холерная интоксикация. Я не намерен здесь оспаривать эту гипотезу, которая при теперешнем состоянии нашей науки не поддается точному экспериментальному изучению. Я ограничусь только утверждением, что данные, на которые опирается Клемперер, отнюдь не доказывают, что токсин разрушается благодаря действию нуклеина кишечной стенки. В рассуждениях этого ученого поражает тот факт, что он совершенно не знаком с ролью микробов пищеварительного канала. Однако весьма вероятно, что эти микроорганизмы оказывают влияние на холерного вибриона, предположение, высказанное мною во втором сообщении. Когда думаешь о невосприимчивости человека к холере или о влиянии времени и местности — двух факторах, которые так отчетливо выступают в эпидемиологических работах Петтенкофера[93] о движении холерных эпидемий, задаешь себе вопрос, не имеет ли здесь важное значение вмешательство микробов пищеварительных органов. Во всяком случае легче объяснить эндемический характер холеры в некоторых местностях и постоянное или временное благополучие в других влиянием микробной флоры, изменения которой могут иметь местный и временный характер, чем допустить изменения основных свойств тканей, как, например, химического состава ядер эпителия.

Эти соображения привели меня к мысли о влиянии микробов на холерного вибриона. Китазато в обстоятельных работах в 1889 г.* уже изучал этот вопрос. Вот общие выводы, к которым он пришел. Не найден ни один вид бактерий, которые при совместном выращивании на искусственных питательных средах разрушали бы холерных вибрионов. Наоборот, было установлено, что последние мешают развитию целого ряда различных микробов и даже убивают их в течение нескольких дней.

---

* Zeitschr f. Hygiene, т. VI, 1889, стр. 1.

Как пример такого рода действия можно привести следующее явление: сибиреязвенные бациллы в смешанной культуре с холерными вибрионами под влиянием последних погибают через сравнительно короткое время. Тем не менее Китазато сам приводит наблюдения, которые находятся в противоречии с его общими выводами. Так, он видел, что «синегнойная палочка сильнее холерного вибриона». Мне удалось много раз подтвердить этот факт в культурах, выращенных на разных средах.

В своих работах я применил отличный от Китазато метод исследования. В то время как этот ученый пользовался наиболее активными вибрионами, которых он выращивал на подходящих для них средах, я, в отличие от него, применял вибрионы, которые совсем не развивались или давали слабый рост почти на всех средах. Я начал с изучения выделенного из нормальных испражнений вибриона, о котором вкратце упоминал в моем втором сообщении.

При систематическом изучении флоры нормальных испражнений я убедился, что в жидких испражнениях, хранившихся более или менее длительное время в стерильных банках, вибрионы развиваются в большом количестве. Они совсем не разжижали или слабо разжижали желатину. Но в одном случае, при исследовании жидких испражнений здорового лица после приема слабительного, я обнаружил на желатиновой пластинке воронкообразные колонии, совершенно сходные с колониями холерного вибриона. Посев был сделан через 4 месяца, что может объяснить некоторые особенности этого вибриона. Совершенно типичный, морфологически схожий с бациллой-запятой Коха, упомянутый вибрион развивался исключительно при температуре ниже 30°, не давал нитрозоиндоловой реакции и, само собой разумеется, не обладал патогенными для животных свойствами. Оставленный на время каникул, этот вибрион еще более изменился и давал рост только в пептонной воде. Нужно было восстановить его свойства и заставить его опять расти на желатине. Связанные с этим попытки и явились благоприятным случаем, который позволил изучить влияние различных

микробов на рост холерного вибриона. Я засевал большое количество вибрионов на пластинки 10%-ной желатины. На следующий день роста не было. Тогда я оставлял пластинки на открытом воздухе или засевал на их поверхности других микробов. Вскоре я убедился, что мой вибрион испытывает влияние прибавленных микроорганизмов. Последние либо способствовали росту вибрионов, либо их действие было ограничено, или же они не оказывали никакого влияния на их развитие. При благоприятном влиянии колонии вибриона росли в непосредственной близости к прибавленному микробу, окружая его как бы кольцом сателлитов. По мере того как увеличивалось расстояние колоний от благоприятствующего их росту микроба, их размеры постепенно становились все меньше и меньше (рис. 1).

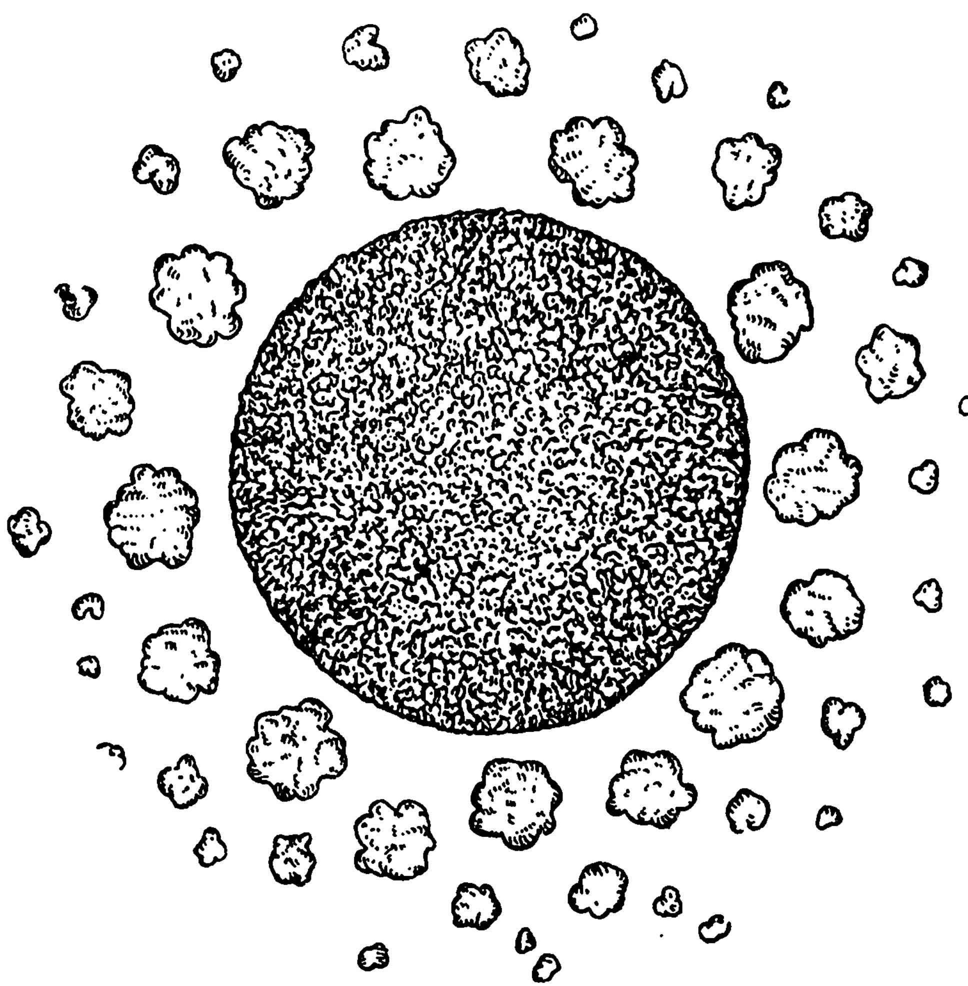


Рис. 1

Эта серия опытов позволила установить некоторые факты, свидетельствующие о благоприятствующем или тормозящем влиянии микробов на изучаемого вибриона. Я убедился, что в присутствии самых различных микробов вибрион дает обильный рост на пластинках, на которых без их содействия роста не было. Мысль о том, что вибрион, развивавшийся до этого только на жидкой среде, дает лучший рост благодаря способности сопутствующих микробов разжижать желатину, должна быть оставлена, так как стимулирующее действие часто оказывают микробы, совершенно не разжижающие желатину. Другое пред-

положение, объясняющее благоприятное влияние щелочной секреции микробов, также было легко опровергнуто с помощью желатиновых пластинок, к которым я подбавил лакмус. Среди микробов, благоприятствующих развитию вибриона, были и такие, которые окисляли среду.

Бесполезно перечислять здесь всех изученных в этом отношении микробов. Я упомяну лишь среди активаторов роста несколько микробов, образующих окрашенные и бесцветные колонии и в особенности сарцин и дрожжи, известные под названием Torula. Если мне приходится оживлять вибриона, который отказывается расти, я засеваю его одновременно с белыми дрожжами Torula. Преимуществом этого способа является то, что Torula, оказывая самое благоприятное влияние на рост вибриона, не разжижает в то же время желатины и тем самым дает возможность без труда выделить колонию сателлита. Наряду с большим количеством микробов, способствующих развитию вибрионов, есть и такие, которые оказывают обратное действие. Они не только сами никогда не бывают окружены колониями вибрионов, но даже тормозят развитие последних вокруг микроорганизмов, благоприятствующих их размножению. Влияние микробов легко изучить при помощи посева на желатиновые пластинки: одновременно по всей поверхности засевается вибрион и двумя перпендикулярными штрихами микроб-антагонист. Колонии вибриона появляются в изобилии вокруг первого и на расстоянии от второго. Чем ближе точка пересечения штрихов, тем заметнее влияние антагониста, вокруг которого колонии вибрионов не развиваются. Среди микробов, тормозящих рост вибриона, имеются бациллы, сильно разжижающие желатину и потому очень неподходящие для изучения их путем посева на эту среду. К ним нужно отнести синегнойную палочку, вредное влияние которой на холерного вибриона было уже отмечено Китазато. Более удобным объектом для изучения угнетающих свойств является кокк, выделенный из воздуха и образующий белые колонии на плотных средах. В первые дни его тормозящее влияние очень сильно —

вибрион не растет; но через более долгий срок оно ослабевает. Вибрион появляется тогда по соседству с белым кокком, но образует только резко очерченные маленькие колонии. Но замечательнее всего то, что в этих условиях вибрион принимает особый вид. Вместо небольшого вибриона развиваются формы в виде двойных колб, напоминающие инволюционные формы, особенно часто встречающиеся у бациллы птичьего туберкулеза (рис. 2). Это сходство усиливается еще в большей степени, когда вибрион образует боковые почки, однако количество последних меньше, чем у бациллы птичьего туберкулеза. Эти изменения, носящие постоянный характер, указывают на особое влияние белого кокка на функции вибриона, аналогичное отмеченному Шиммельбушем влиянию микробов, мешающих образованию пигмента синегнойной палочки.

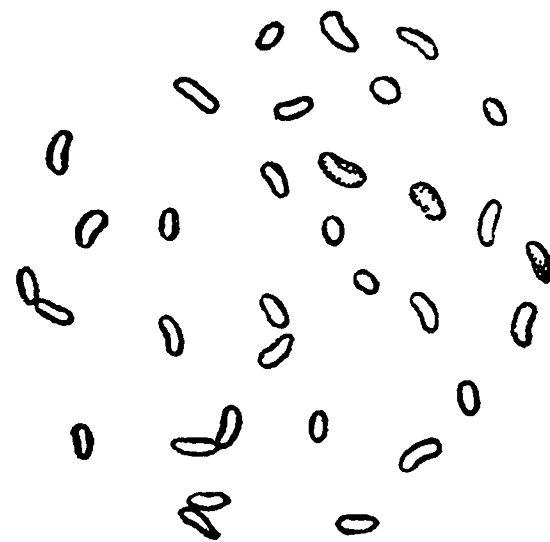


Рис. 2

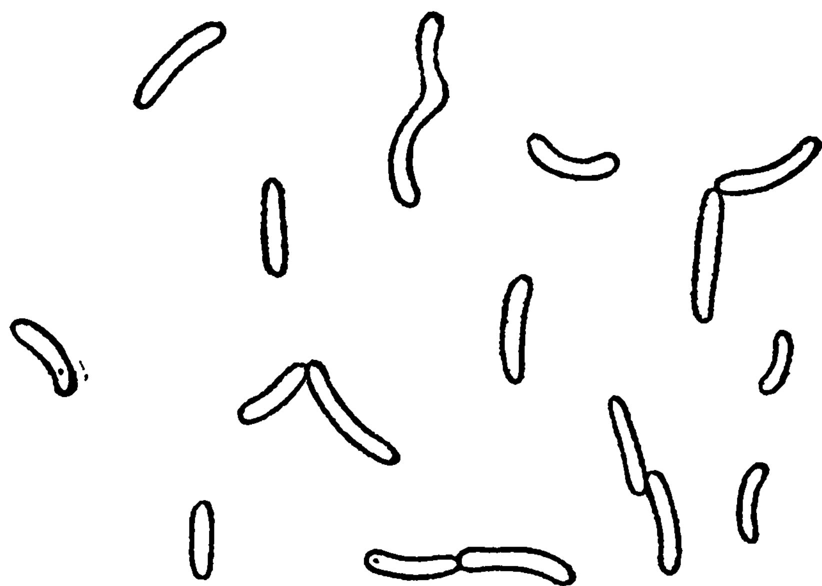


Рис. 3

Чтобы убедиться, до какой степени под влиянием микробов меняется морфология вибриона, достаточно сравнить странный вид вибрионов, растущих вблизи белого кокка (рис. 2), с вибрионами, развивающимися под благоприятным влиянием других микробов. Около выделенной из воздуха желтой сарцины вибрион растет в виде маленькой изогнутой, иногда почти овальной «запятой» (рис. 3). Под более благоприятным влиянием белой Torula он становится более длинным и в этих условиях принимает свою типичную форму (рис. 4).

Установив отмеченные выше факты, я решил выяснить, относятся ли эти правила и к вибрионам более активным, чем выделенные из нормальных испражнений слабые формы. Для этой цели я выбрал вибрион Массауа как наиболее активный. В посевах на давно приготовленную желатину или на ту же среду с кислой реакцией вибрион Массауа вел себя совершенно одинаково: в этих условиях те же микробы-активаторы и микробы-антагонисты оказывали такое же влияние, как и на изученного ранее вибриона.

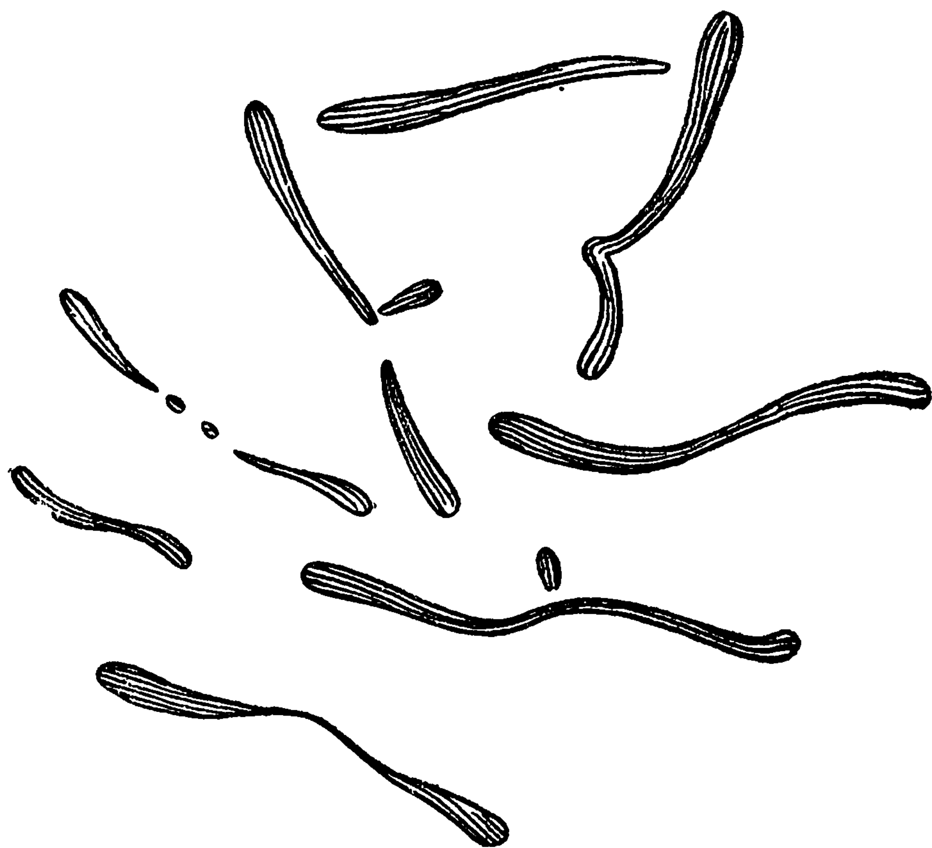


Рис. 4

Полагая, что эти явления могут иметь большое значение при холере, я хотел выяснить, обладают ли микробы пищеварительных органов человека и животных каким-либо влиянием на холерных вибрионов. Исходя из того, что при холере должны играть роль не микробы, встречающиеся в испражнениях, а бактерии, обитающие в верхних отделах пищеварительного канала, я приступил сначала к изучению флоры желудка человека. Благодаря содействию доктора Лиона, которому приношу здесь благодарность, я получил несколько образцов желудочного сока, взятого натощак или после пробного завтрака по Эвальду.

Мне удалось выделить из желудка микробов, которые оказывали благоприятное влияние на развитие холерных вибрионов. На первом месте стоял один вид Torula, который был найден в желудке лица, страдавшего гипопепсией (или отсутствием кислотности). Сарцина, выделенная из желудка другого лица, также стимулировала рост вибрионов. Среди бацилл желудка

был найден вид, не разжижающий желатины, разлагающий молочный сахар с образованием молочной кислоты. Его действие на вибрионов также было благоприятным. Микробы, действующие в обратном направлении, были выделены из кишечника животных, в частности морских свинок. Несколько видов бацилл и один кокк особенно замечательны в этом отношении.

Итак, холерные вибрионы чувствительны к действию окружающих их микробов: микроорганизмы, вблизи которых они развиваются, оказывают влияние на их рост и даже на их морфологию[94].

V. НЕВОСПРИИМЧИВОСТЬ ЖИВОТНЫХ К ХОЛЕРЕ

Установив приведенные выше факты, я, естественно, пытался применить эти данные к изучению иммунитета животных к кишечной холере.

Нет нужды — этот факт достаточно известен — напоминать читателю о бесчисленных попытках вызвать холеру у животных разных видов. Чтобы добиться этого, приходится прибегать к специальным приемам, как, например, лигатура желчного канала (Никати и Рич), введение внутрь настойки опия (Кох) или спирта (Дуаэн). Последние способы сочетались с предварительным введением в желудок щелочи для нейтрализации желудочной кислотности.

Еще совсем недавно Клемперер * ввел большое количество холерных вибрионов непосредственно в кишечник кроликов. Вибрионы сохранялись живыми некоторое время без каких-либо вредных последствий для животных.

Из всех изученных видов (Кох изучал в Индии в этом отношении большое количество разных млекопитающих) только суслик (*Spermophilus gutatus*) в Южной России оказался, согласно интересному открытию Заболотного **, чувствительным

* Deutsche med. Wochenschr., 1894, стр. 435

** Zbl. f. Bakteriol., 1894, стр. 150.

к введению холерного вибриона. Этот грызун, погибающий от небольших доз введенных в брюшную полость вибрионов, умирает также после приема внутрь нескольких капель культуры. Однако в этих условиях половина сусликов выживает. При прибавлении к зараженному корму соды смертность сусликов, по данным Заболотного, возрастала, но часть животных все же выживала.

Заболевание характеризовалось слабостью, отсутствием аппетита, резкой гипотермией и часто поносом. Заболотный много раз наблюдал клонические судороги конечностей и цианоз носа и языка. На вскрытии — гиперемия пищеварительного канала, кишечник расширен жидким содержимым, изобиловавшим вибрионами. Последние часто проникали в брюшные органы, брюшину и нередко в кровь.

В опытах Пальмирского * этот грызун оказался еще более чувствительным к вибриону Гамалеи (*V. Metchnikovii*). Заболевание передавалось через корм, к которому была примешана культура этого микроба. Пальмирский наблюдал даже несколько случаев заражения сусликов, пожиравших трупы своих собратьев, погибших от вибрионной инфекции. На основании этих наблюдений он предлагает пользоваться вибрионом Гамалеи как практическим средством для истребления этих грызунов, приносящих большой вред сельскому хозяйству.

Так как суслик никогда не размножается в неволе и его можно достать в достаточном количестве только в определенное время года и в определенных местностях, пришлось прибегнуть к другому, более доступному способу вызвать экспериментальную холеру. Незачем утомлять читателя перечислением всех моих безуспешных попыток. Уже в самом начале пришлось отказаться от желудочного зонда. Довольно легко удается избегнуть грубых поражений при применении этого инструмента, но когда приходится иметь дело с очень вирулентными вибрио-

* Архив биологических наук. Петербург, 1893, стр. 497.

нами, незначительные сами по себе нарушения целости эпителия могут стать причиной смертельной инфекции. Ввиду того что желудочный сок оказался далеко не таким губительным для холерного вибриона, как это принято думать, можно было окончательно отказаться от зонда. Уже Штраус и Вюртц * доказали, что вибрион не поддается действию желудочного сока в течение двух часов.

В своих опытах на морских свинках я имел много раз возможность убедиться, что вибрионы, проглоченные с кормом (люцерна и морковь) или введенные в виде разбавленной эмульсии, проходят через нормальный желудок. Конечно, некоторое количество этих микробов разрушается под влиянием кислоты, но последней недостаточно, чтобы воспрепятствовать их проникновению в кишечник. Если пожертвовать молодыми свинками (в возрасте нескольких дней), которые проглотили холерных вибрионов, последних можно легко обнаружить путем посевов в разных отделах кишечного тракта в течение 5 дней после введения микробов, а иногда и дольше. Случается, что свинки, проглотившие этих микробов, погибают через некоторое время. Обнаружение вибрионов в кишечнике может послужить основанием для ошибочного заключения о наличии холерной инфекции. Однако причиной смерти было другое заболевание, что отнюдь не помешало вибрионам развиваться в кишечнике. Таким образом, удалось доказать, что, несмотря на прохождение холерного вируса через кислое содержимое желудка и его пребывание в кишечнике, морские свинки, даже молодые, невосприимчивы к инфекции. Результаты опытов не изменились и тогда, когда холерный вибрион был заменен вибрионом Гамалеи, еще более вирулентным для морской свинки. Эти животные, очень чувствительные к подкожному введению микробов, переносили без каких-либо расстройств большие дозы агаровой культуры вибриона Гамалеи, введенные через рот.

* Arch. de Méd. expér , 1889, стр. 382.

Карлинский во время своего пребывания в Париже весной текущего года был свидетелем моих многочисленных безуспешных попыток вызвать кишечную холеру у животных. Он посоветовал мне тогда попытаться вызвать это заболевание у котят. Я сейчас же последовал этому совету. Четыре котенка, которых кормили еще молоком, проглотили значительные количества вирулентной культуры вибриона Массауа. Котенок, десяти дней от роду, проглотил две полные пробирки агаровой культуры без какого-либо вреда для себя. Два других котенка, 12 и 17 дней от роду, проглотили то же количество культуры с таким же отрицательным результатом. Четвертому котенку (в возрасте одного месяца) введена в желудок целая культура вибриона Массауа после предварительной нейтрализации содой желудочной кислоты. Ее действие было также отрицательным.

Два маленьких щенка проглотили на второй и третий день после рождения суточную агаровую культуру (при 36°) вибриона Массауа. Никаких нарушений в самочувствии щенят вибрионы не вызвали. Через две недели после начала опыта один из них был убит. Посев содержимого кишечника на пептонную воду обнаружил вибриона Массауа в прямой кишке. Прохождение через желудок и пребывание холерного микроба в кишечнике не оказали влияния на здоровье щенят.

Не только молодые плотоядные животные, но и некоторые грызуны оказались невосприимчивыми к холере с самого раннего возраста. Восьмидневные песчанки оставались здоровыми и развивались совершенно нормально, несмотря на то, что они проглотили $^1/_7$ агаровой культуры вибриона Массауа.

Как пример невосприимчивости можно привести еще кроликов-сосунков (нескольких недель от роду), уже начинающих есть растительную пищу. Кролик весом 370 г проглотил целую культуру вибриона Массауа, полученную путем посева крови кролика, павшего от холерного перитонита. Посев был произведен на агар в большой пробирке и инкубировался при 36° в течение 24 часов. Кролик не испытал ни малейшего расстройства. Двум другим кроликам весом 243 и 232 г, взятым с умыс-

лом из помета, где наблюдалось несколько случаев падежа от спонтанного заболевания, были скормлены две агаровые культуры вибриона Массауа. Хилые с самого начала кролики погибли через 4 и 5 дней после введения вибрионов. На вскрытии не обнаружено никаких следов холеры и даже посевом не удалось доказать присутствие проглоченных вибрионов. Невосприимчивость сохранилась, несмотря на тяжелое болезненное состояние кроликов [95].

Состояние иммунитета у животных, проглотивших культуры вибрионов Массауа или Гамалеи, сохранилось даже после введения смертельных доз настоя жеквирити в брюшную полость или под кожу морским свинкам. Несмотря на действие этого яда на кишечник, вибрионы, которые находились в этом органе, оказались неспособными вызвать холероподобное заболевание.

Несмотря на то, что вибрионы проходят через кислое содержимое желудка и сохраняются более или менее длительное время в кишечнике млекопитающих, они не вызывают кишечной холеры. Даже у животных, очень чувствительных к вибриону, введенному в брюшную полость или под кожу, иммунитет очень велик по отношению к вирусу, введенному (через рот) в пищеварительный тракт.

VI. ВОСПРИИМЧИВОСТЬ МОЛОДЫХ КРОЛИКОВ К КИШЕЧНОЙ ХОЛЕРЕ

Ввиду возникшего предположения, что иммунитет животных против кишечной холеры в значительной степени зависит от действия микробов пищеварительного канала, были сделаны попытки уничтожить или по крайней мере ослабить их влияние. Стерилизация корма и искусственная асептика кишечника дали мало обнадеживающие результаты. Пришлось удовлетвориться экспериментированием в естественных условиях. Среди животных, наиболее чувствительных к введенному в пищеварительный канал холерному вирусу, морская свинка и кролик зани-

мают первое место. Первая, едва появившись на свет, сразу начинает есть растительный корм и тем самым заражает свой пищеварительный канал массой различных микробов. Кишечная флора молодых свинок чрезвычайно богата. Кролик, наоборот, питается несколько недель молоком матери. И хотя с первых же часов после его рождения микробы начинают развиваться в пищеварительном канале, кишечная флора молодых кроликов остается бедной и достаточно однообразной. При экспериментальном заражении этих животных холерным вибрионом действие кишечной флоры сводится к минимуму.

Техника опытов очень проста. Тупым инструментом (я пользовался изогнутой стеклянной трубкой, оплавленной на спиртовой горелке) снимают культуру с поверхности агара и вводят в рот молодому кролику. Последний проглатывает ее тотчас почти полностью. Применялись приблизительно суточные культуры.

Кролики от одного до 4 дней от роду, которым скармливали агаровую культуру (с одной или даже двух пробирок) вибриона Массауа, заражались холерой и погибали в половине случаев. Болезнь течет медленно, и смерть наступает через 6 дней и даже позже. Обычно развивается смертельный понос, но иногда животные выздоравливают. Молодняк от одной и той же матери, находящийся как будто в одних и тех же условиях, ведет себя в этом отношении весьма различно. Так, в одном опыте из двух кроликов в возрасте 4 дней, получивших две культуры вибриона Массауа, у одного через 5 дней появился очень сильный понос, и на следующий день он был найден мертвым со всеми признаками кишечной холеры. У другого кролика диаррея появилась через 6 дней после заражения. В испражнениях в течение 8 последующих дней находили значительное количество вибрионов Массауа. Затем характер поноса изменился, испражнения стали окрашенными, зловонными и в посевах больше не удавалось обнаружить вибрионов. Общее состояние кролика все время оставалось очень хорошим, температура была нормальной, и полное выздоровление наступило через 20 дней после

заражения. Через 3 недели после прекращения поноса кролик неожиданно пал. Вскрытие установило, что смерть была обусловлена острым кокцидиозом и не имела никакого отношения к проглоченным вибрионам. Ни с помощью посева, ни в мазках ни в одном из отделов кишечника (не говоря уже о других органах) вибрионы не были найдены.

Эти индивидуальные различия, которые отмечались и в других случаях, а также переход холерного поноса в гнилостный, навели на мысль о влиянии других микробов.

Желая составить себе мнение о том, что происходит в организме кролика после того, как последний проглотил целую культуру вибриона Массауа, я пожертвовал одним из них (3 дней от роду), который спустя 72 часа после заражения оставался совершенно здоровым. На вскрытии все органы и, в частности, пищеварительный канал оказались в совершенно нормальном состоянии. В последнем было найдено молоко в стадии переваривания, так же как и у животных, не подвергавшихся никаким экспериментам. При микроскопическом исследовании вибрионы не обнаружены ни в желудке, ни в тонких кишках, но в содержимом слепой кишки они находились в большом количестве. Однако и в тонких кишках были живые микробы, так как посевы содержимого из разных мест дали рост типичных вибрионов Массауа.

Проглоченные вибрионы проходят через желудок (содержимое которого всегда имеет кислую реакцию) и задерживаются в тонких кишках и слепой кишке как бы в ожидании благоприятных условий для проявления своего патогенного действия.

Убедившись в благотворном действии некоторых выделенных из содержимого желудка микробов на развитие вибрионов в культурах, я воспользовался ими, чтобы усилить холерогенное действие вибрионов. Вибрион Массауа, проглоченный одновременно с грибком Torula и сарциной из человеческого желудка, вызвал смертельную холеру у четырех подопытных кроликов в возрасте 4 и 8 дней; но смерть наступила поздно — на 7—9-й день после приема микробов.

Сочетание вибрионов с тремя активирующими их развитие микробами, выделенными из человеческого желудка, дало наилучшие результаты, и в большинстве моих дальнейших опытов я пользовался этой смесью. Сначала животные проглатывали суточные культуры Torula, сарцины и одной палочки *. Немедленно после этого я давал глотать приготовленную в таких же условиях культуру холерного вибриона. Молодые кролики редко выдерживали это испытание. Из 22 животных, которые проглотили культуры всех четырех микробов и которые не подвергались никакому лечению, выжили только два. Часто смерть наступала через 36—48 часов. В случае более длительного выживания я вводил кроликам вторую дозу микробов-активаторов. Введение второй или даже третьей культуры вибриона практиковалось реже. Иногда смерть наступала позже — через 60—120 часов, в редких случаях болезнь длилась более 200 часов, и один раз смерть наступила даже через 288 часов. Холерное заболевание чаще всего характеризовалось жидким поносом. Из 55 кроликов он наблюдался у 42. У 13 остальных инфекция приняла форму «сухой холеры». В этих случаях смерть наступала внезапно, и болезнь имела кратковременное течение. Холерный понос иногда бывает кратковременным, но чаще всего его течение принимает более или менее затяжной характер, смотря по обстоятельствам. Испражнения жидкие, без цвета и запаха, серозные, разливаются по дну кристаллизатора, в котором помещен кролик; они пачкают живот, хвост и лапки больных животных. В прозрачной слизистой жидкости видны круглые, окрашенные в светложелтый цвет сгустки сли-

* Об этих микробах уже упоминалось в главе IV. Torula — грибок, агаровые культуры которого издают запах, напоминающий аромат сухих роз. Сарцина растет небольшими группами и отличается сильно развитыми капсулами. Ее культуры белого цвета, в толстом слое они принимают слегка желтоватый оттенок. Выделенная из желудка палочка относится к группе кишечных. Ее агаровая культура имеет перламутровый оттенок и издает неприятный запах. Палочка разлагает лактозу с образованием вправо вращающей молочной кислоты (по данным, любезно сообщенным мне Перэ).

зи. В мазках из жидкости и слизи множество холерных вибрионов, часто в почти чистой культуре.

Я никогда не наблюдал рвоты у этих животных; судороги наступали только незадолго до смерти, как это обыкновенно бывает почти при всех других заболеваниях со смертельным исходом. Анурия — частое явление, но в некоторых случаях кролики, страдающие холерой, испускали мочу в небольшом количестве. В случае выздоровления, которое отмечено только у кроликов, проглотивших холерных вибрионов без благоприятствующих их развитию микробов, полиурия была резко выражена в течение нескольких дней.

Живот больного холерой кролика поразительно мягок, что объясняется отсутствием тонуса мышц брюшной стенки. Больной кролик угнетен и неподвижен, явно слабеет и лежит с полузакрытыми глазами. Температура понижается медленно или, наоборот, падает быстро — иногда до 30° и ниже. Гипертермия — явление, которое мне приходилось наблюдать только в исключительных случаях. У одного кролика температура поднялась до 41,2° (нормальная температура молодых кроликов 38—39°), что не спасло его от смерти, наступившей на следующий день. Мне не пришлось ни разу видеть посмертного подъема температуры. В момент смерти температура в прямой кишке приближается к температуре помещения.

Понос часто прекращается перед смертью, а агония продолжается иногда очень долго. Мордочка становится холодной, синюшной, животное лежит на боку, сотрясаемое преходящими судорогами; дыхание медленное и затрудненное. В некоторых случаях отмечено настоящее удушье.

Патологоанатомическая картина очень характерна. Сердце и легкие нормальны. В печени ничего патогномонического. Часто она бывает полнокровной, иногда, наоборот, анемичной. Желчный пузырь, за редкими исключениями, содержит желчь темнозеленого цвета в умеренных количествах; селезенка не увеличена, часто бледна. Изменения в почках не носят постоянного характера. Поверхностный слой бледен, мозговой слой

часто полнокровен. Мочевой пузырь в большинстве случаев пуст, изредка содержит немного желтой или желтоватой мочи; белка нет, реакция на индикан отрицательная. В брюшной и других полостях экссудатов не бывает, брюшные органы, половой аппарат и мочевой пузырь не гиперемированы. Желудок, за редкими исключениями, в нормальном состоянии. Он наполнен свернувшимся молоком и прозрачной слизью. Реакция содержимого почти всегда явно кислая. Стенка никогда не бывает гиперемированной, но на ней видны сосудистые разветвления. Поражаются при кишечной холере тонкие кишки. Они всегда гиперемированы, особенно в верхнем отрезке, начиная с двенадцатиперстной кишки. Часто гиперемия имеет диффузный характер, что сообщает кишечнику столь своеобразный цвет гортензии. В нижней части подвздошной кишки гиперемия выражена более резко, и кишечник кажется окрашенным в ярко-красный цвет. Мезентериальные сосуды также полнокровны. Тонкие кишки расширены почти по всей длине и наполнены мутной, часто слизистой жидкостью. Толстые кишки, и, в частности, слепая, почти никогда не бывают гиперемированы. Их стенки чаще всего очень бледны; слепая кишка всегда сильно расширена, иногда до чрезвычайных размеров. Этот орган содержит большое количество серозной жидкости, прозрачной или мутной, с хлопьями бесцветной или окрашенной в лимонно-желтый цвет слизи. Часто вид жидкости напоминает рисовидные испражнения при холере человека. Жидкость всегда имеет щелочную реакцию; если она прозрачна, то не мутнеет и при подогревании до 100°. В толстых и прямой кишках жидкость обладает теми же свойствами, но иногда она содержит больше слизи, чем слепая кишка.

Эта анатомическая картина настолько четка и ясно выражена, что ее легко определить сразу же после разреза кожи живота. Наполненные жидкостью толстые кишки и часть гиперемированных тонких просвечивают сквозь мышцы. Слегка прижав пальцем живот, чувствуешь движение жидкости и улавливаешь шум при ее протекании. Огромное количество жидкости в сле-

пой кишке даже при очень обильном поносе дает основание предположить парализующее действие холерного вируса на кишечную мускулатуру.

Микроскопическое и бактериологическое исследования также подтверждают холерную этиологию заболевания кроликов. Мы уже упоминали о том, как часто в испражнениях страдающих поносом кроликов находят холерных вибрионов. В содержимом желудка последние обнаруживаются только изредка. Иногда их находили в большом количестве в желудке, содержимое которого имело явно кислую реакцию. Но в основном холерные вибрионы пребывают в тонких кишках. Заполняющая этот отдел кишечника слизистая жидкость содержит их в таком громадном количестве, что они образуют скопления, в которых нельзя обнаружить никаких других микробов. Посев содержимого тонких кишок на разные среды дает в большинстве случаев чистые культуры холерного вибриона. Иногда к ним присоединяется незначительное число других бактерий. Если холера принимает анормальный затяжной характер, количество посторонних микробов значительно возрастает.

Содержимое слепой кишки также содержит множество холерных вибрионов, но наряду с ними можно найти и других бактерий. При посеве содержимого слепой кишки реже встречаются чистые культуры бацилл-запятых. Рядом развиваются и другие бактерии, кишечные бациллы и часто толстые палочки с овальными эндоспорами.

Холерный вибрион локализуется главным образом в тонких кишках, всегда проникает в толстые и редко в желудок. Вне кишечного канала он чаще всего встречается в желчном пузыре. Из 16 изученных в этом отношении случаев посев желчи дал положительный результат 8 раз (50%). В печени вибрион обнаруживается реже: из 24 посевов культура вибриона была получена 8 раз (33%). Весьма вероятно, что холерный вибрион находится в желчных путях. В крови вибрионы были найдены в $^1/_4$ изученных случаев. Из 48 исследованных кроликов в 12 случаях посев крови сердца дал рост холерного вибриона (25%).

Эти примеры взяты как из случаев молниеносной холеры, так и из более или менее затяжных форм. Чаще всего холерный вибрион остается локализованным в пищеварительном канале (75%) и его придатках (печень). Диссеминация микробов-активаторов отмечена только в исключительных случаях. Чаще всего ни микроскопически, ни в культурах ни один из трех проглоченных вместе с холерным вибрионом микробов не был обнаружен. Torula не была найдена ни разу; сарцина была выделена один раз из печени и один раз из крови сердца.

Исследование срезов подтверждает локализацию холерного процесса в тонких кишках. При изучении препаратов кишечника погибших от холеры кроликов поражают деструктивные изменения слизистой (рис. 1, 2). Совершенно обнаженные кишечные ворсинки обнаруживают сильно расширенные и гиперемированные сосуды, эпителий слущивается большими пластами или единичными клетками, которые падают в просвет кишечника и смешиваются с его слизистым содержимым, в котором часто можно различить очень большие скопления холерных вибрионов.

Лейкоцитарная реакция в общем выражена слабо. Иногда в гиперемированных сосудах количество лейкоцитов выше нормального. Число клеток, иммигрировавших в слизистую, незначительно.

Как правило, вибрионы находятся в содержимом кишечника и на его слизистой, но если они выходят за его пределы, их можно найти в брюшине и крови органов.

Обнаруженные при гистологическом изучении изменения в печени и почках не имеют постоянного характера и, повидимому, вторичного происхождения. Поражения почек, часто описанные у человека, не встречаются у павших от холеры кроликов.

Для того чтобы составить себе представление о развитии холерного процесса, столь характерного у молодых кроликов, я пожертвовал несколькими животными в различные сроки после заражения. В течение первых часов при микроскопическом ис-

следовании не замечается ничего анормального. Желудок, наполненный свернувшимся молоком, сохраняет кислую реакцию, что не препятствует вибрионам проникнуть в кишечник. Последний уже через 4 часа после заражения резко гиперемирован. У кролика, убитого через 16 часов после введения культуры вибриона Массауа в ассоциации с Torula, сарциной и палочкой типа кишечной из желудка человека, микроскопическая картина представляла основные черты кишечной холеры. Тонкие кишки, умеренно гиперемированные (нигде не отмечен цвет гортензии), расширены жидким содержимым цвета охры. Слепая кишка и другие части толстых кишок не гиперемированы и наполнены мутной жидкостью.

При бактериологическом исследовании обнаружено небольшое количество вибрионов в желудке (сохраняющем кислую реакцию) и много холерных бацилл в подвздошной, слепой и прямой кишках. При посеве содержимого этих органов на различные питательные среды (агар, пептонная вода) уже через $3^1/_2$ часа вырастали обильные культуры вибриона Массауа. Но в то время как последний прочно обосновывался в кишечнике, благоприятствующих его развитию микробов можно было обнаружить только в течение первых часов инфекционного процесса. Можно допустить, что влияние микробов-активаторов сказывается в первые часы паразитарной жизни вибриона, но с того момента, как последний обосновался в кишках, стимулирующие его развитие микробы становятся бесполезными и их исчезновение не отражается на дальнейшем ходе холерного процесса. Как уже было сказано, только в исключительных случаях некоторые из них выживают и даже диссеминируются в организме.

Срезы тонких кишок кролика, убитого через 16 часов после заражения, показывают, что эпителий еще не нарушен, несмотря на быстрое размножение вибрионов (рис. 3). Однако интоксикация уже началась и проявилась в выраженной гиперемии тонких кишок и в экссудации жидкости в подвздошной и слепой кишках.

Как уже было указано, холерный вибрион, проходя через желудок с его кислой реакцией, остается жизнеспособным и при отсутствии других микробов. Влияние последних выражается, возможно, в том, что они способствуют образованию токсинов и, таким образом, помогают вибриону одержать верх над микробами пищеварительного канала. Эти вопросы еще требуют дальнейшего изучения, но можно утверждать, что микробная ассоциация не является здесь смешанной инфекцией, а скорее представляет аналогию с явлениями, описанными Вальяром и его сотрудниками при столбняке. Вибрион Коха так же специфичен для холеры, как палочка Николайера для столбняка. Ввиду того, что развитию последнего сильно препятствуют фагоциты, вибриону необходимо для проявления своих патогенных свойств содействие некоторых микробов. Но как только палочка столбняка начинает размножаться, сопутствующие микробы становятся ненужными, и развитие инфекции является исключительно делом специфического микроба. Вибрион Коха также встречает препятствия в пищеварительном канале и использует содействие микробов-активаторов, чтобы преодолеть эти препятствия и развить свое патогенное действие, сохраняя в то же время право оставаться специфическим возбудителем холеры. Благоприятствующие микробы исчезают, как только они выполнили свою роль, и обнаружить их в содержимом кишечника и испражнениях больше не удается.

Холерный токсин поражает слизистую в более поздний период болезни и вызывает слущивание эпителия. Иногда даже у животных, павших от холеры, изменения в кишечнике выражены слабо. Имеются поэтому основания полагать, что холерное заболевание молодых кроликов следует рассматривать как интоксикационный процесс, вызванный вибрионами, размножившимися в содержимом кишечника. Несмотря на чувствительность этих животных к холерному вирусу, последний не распространяется в организме, по крайней мере в большинстве случаев. Следовательно, мы имеем здесь дело с интоксикацией,

явившейся следствием инфекционного процесса, вызванного в пищеварительном канале вибрионом Коха.

Многими авторами было указано, и Зобернгейм* представил тому доказательства, что холеру у свинок можно вызвать по способу Коха (щелочение желудочного сока, настойка опия) приблизительно такой же дозой живого вируса, какая нужна для отравления свинок предварительно убитыми вибрионами. В таком случае нельзя говорить об инфекции пищеварительного канала, и речь может итти только об интоксикации вирусом, введенным в живом состоянии. Кишечная холера молодых кроликов в этом отношении не походит на заболевание свинок. Хотя я всегда заражал животных целой агаровой культурой **, однако вызвать холеру у кроликов-сосунов можно гораздо меньшим количеством вибрионов. Я не видел необходимости в специальных опытах в этом направлении, так как и в текущих экспериментах была возможность разрешить этот вопрос. Очень часто молодые кролики заражаются спонтанно. Так, если в гнезде скармливать только нескольким кроликам холерных вибрионов с благоприятствующими их развитию микробами, заболевают холерой спонтанно и несколько других животных того же помета. Заражение, повидимому, происходит через сосцы, загрязненные микробами, проглоченными некоторыми сосунами. При бактериологическом исследовании ротовой полости животных, которым скармливали микробную смесь, спустя несколько часов было обнаружено значительное количество холерных вибрионов и содействующих микробов. При сосании кролики оставляют на сосцах часть своей ротовой флоры, которая заражает их братьев, не взятых в опыт. Я наблюдал 13 случаев такого спонтанного заражения. Количество вибрионов и микробов-активаторов, которые вызвали заболевание, было ничтожным. Болезнь протекала без каких-либо особенностей и была точным повторением экспериментальной

* Zeitschr. f. Hygiene, т. XIV, 1893, стр. 404.

** Для всех приведенных в этом сообщении опытов я делал посевы на скошенный агар в пробирках длиной 13,5 и 1,3 см в диаметре.

холеры. Следует прибавить, что случаи спонтанного заражения наблюдались в июне и июле, во время большой жары.

Бóльшая часть моих опытов была проведена с вибрионом Массауа, наиболее вирулентным среди других, находившихся в то время в моем распоряжении. Ввиду высказанных подозрений относительно способности этого вибриона вызывать холеру, я принужден был обратиться к другому штамму, свойства которого в этом отношении были вне всяких сомнений. Выбранный мною вибрион, выделенный из испражнений человека, заболевшего экспериментальной холерой после приема внутрь версальского вибриона (случай описан мною подробно в I главе), имел еще другое преимущество: в отличие от возбудителя холеры 1884 г. (Париж), он был вирулентен и для морских свинок.

Скормленный пяти кроликам в возрасте от 4 до 7 дней вибрион, выделенный в Версале, вызвал типичное во всех отношениях холерное заболевание. Единственное отличие заключалось в том, что содержимое слепой кишки было прозрачно и бесцветно, в то время как при холере, вызванной вибрионом Массауа, оно было мутно. Версальский вибрион оказался очень агрессивным: четыре кролика из того же гнезда, не получившие культуры, также погибли от холеры. Два других кролика того же помета, из которых один проглотил культуру вибриона Финклера-Приора вместе с благоприятствующими его развитию микробами, а другой — в тех же условиях вибрион Денеке, пали через 4 и 5 дней с типичными признаками холеры. Однако заболевание было вызвано, как выяснилось при вскрытии, не вибрионами Финклера-Приора или Денеке, а версальским вибрионом, которого легко можно было узнать по его морфологическим признакам и по резко выраженной нитрозоиндоловой реакции в культурах.

Этот опыт, свидетельствующий о легкости спонтанного заражения, указывает, что в экспериментах по определению свойств различных микробов нельзя пользоваться кроликами из одного гнезда.

Кишечную холеру легко вызвать у кроликов-сосунов, пока они питаются молоком матери. Но с того момента, как животные начинают принимать фуражный корм, результаты опытов становятся неопределенными; вскоре животные приобретают невосприимчивость, которую мне не удавалось преодолеть никакими способствующими развитию вибриона микробами. Одна из самок имела привычку поедать своих больных детенышей. Нескольких сосунов удалось извлечь во-время и наблюдать на них развитие холеры. Три кролика были съедены матерью. Я привожу этот случай, чтобы отметить, что здоровье самки от этого нисколько не пострадало; у нее не было и следов поноса. Несколько капель содержимого слепой кишки кролика, погибшего от холеры, было введено через рот маленьким кроликам без добавления микробов-активаторов. Животные не заболели, несмотря на то, что в содержимом слепой кишки найдено громадное количество вибрионов Массауа.

Молодые кролики, питающиеся исключительно молоком матери, заболевают холерой при введении вибрионов через рот без предварительной нейтрализации желудочного сока. Микробы, благоприятствующие развитию холерного вибриона, способствуют возникновению холеры. Заболевание кроликов, несмотря на отсутствие некоторых клинических симптомов (рвоты, судорог, альбуминурии), все же представляет большую аналогию с холерой человека. Оно является заболеванием тонких кишок, характеризуется признаками интоксикации, вызванной токсинами, которые вибрион продуцирует в содержимом кишечника. Холера молодых кроликов заразительна и передается сосцами матери, загрязненными этими микробами.

VII. КИШЕЧНАЯ ХОЛЕРА МОЛОДЫХ МОРСКИХ СВИНОК

Морская свинка, весьма чувствительная к холерному вибриону, введенному в брюшную полость, гораздо резистентнее кролика при введении микроба через рот. Эту относительную

невосприимчивость трудно приписать свойствам тканей; гораздо вероятнее, что она находится в связи с образом жизни молодых свинок. С первого или второго дня после рождения они начинают есть растительную пищу, что в значительной степени способствует обогащению их кишечной флоры. Влияние микробов отражается на течении холеры у морских свинок и часто препятствует возникновению этого заболевания. Я должен предупредить читателя, что все случаи холеры, которые я наблюдал у морских свинок, были вызваны вибрионом Массауа. Опыты, где был применен вибрион, выделенный в Версале из реки Сены, не дали положительных результатов. Очень трудно вызвать холеру у молодых свинок (в возрасте от одного до нескольких дней) введением одного только вибриона Массауа. В большинстве опытов я присоединял к нему благоприятствующих его развитию микробов, которыми я пользовался в экспериментах с кроликами. Из всех испытанных мною комбинаций наилучшей оказалось то же сочетание вибриона с Torula, сарциной и палочкой желудка, которыми я заражал кроликов.

Из 19 свинок, обработанных таким образом, только 13 погибло от кишечной холеры, несмотря на то, что введенная доза культуры вибриона была вдвое больше той, которая поглощалась кроликами. С трудом возникающий у свинок инфекционный процесс имеет менее выраженный и менее типичный характер. Понос появляется редко. Мне ни разу не приходилось наблюдать рвоту, судороги и альбуминурию. Свинки сильно слабеют, температура падает, шерсть взъерошена, не покрытые шерстью места синюшны, агония часто длится долго.

В отличие от патологоанатомической картины у кроликов, у свинок кишечные поражения менее выражены, тогда как в желудке в большинстве случаев, имеются изменения: его стенки резко гиперемированы, в жидком содержимом щелочной реакции множество вибрионов. Совершенно ясно, что именно эти микробы являются возбудителями заболевания. Если они наводняют желудок, наиболее выраженные изменения наблюда-

ются в этом органе, если же их избирательным местом являются тонкие кишки, последние гиперемированы в наиболее сильной степени. В слепой кишке, не гиперемированной, находится большое количество вибрионов и других микробов. Содержание слепой кишки иногда жидкое, цвета охры; в других случаях оно почти нормально.

Посевы различных отделов пищеварительного канала на агар и пептонную воду дают обильный рост вибриона Массауа. Из содержимого желудка высеваются часто чистые или почти чистые культуры этого микроба. В одном случае получен рост Torula и очень часто появлялись колонии кишечных бацилл. Из тонких кишок обычно выделялись чистые культуры вибриона Массауа, из слепой кишки, наряду с последними, небольшое количество других микробов.

Итак, у молодых морских свинок патологоанатомическая картина кишечной холеры выражена гораздо слабее, чем у кроликов, зато диссеминация микроба наблюдается гораздо чаще. Из 18 изученных в этом отношении случаев в 13 из крови сердца были выделены чистые культуры вибриона Массауа.

Тот факт, что у двух представителей того же рода грызунов холера, вызванная одним и тем же микробом, имеет специфические особенности, объясняет в некоторой степени, с одной стороны, отсутствие у кроликов клинических симптомов, наблюдаемых у человека, с другой — анатомические изменения, отмеченные у кроликов, но не встречающиеся при холере у людей. Такие же различия наблюдаются и при других инфекционных заболеваниях. Семидневные мыши не заражаются холерой и в тех случаях, когда вибрион Массауа дается им вместе с тремя микробами, способствующими его внедрению. Два щенка того же помета, о котором говорилось в главе V, проглотили две агаровые культуры вибриона Массауа вместе с тремя упомянутыми микробами. Животные не заболели. Один из щенков был убит через 15 дней. Вибрион Массауа был найден в большом количестве в прямой кишке и дал типичные культуры на пептонной воде. Таким образом, микробы прошли через очень

кислое содержимое желудка и фиксировались в кишечнике, не вызвав никакого расстройства.

Морские свинки нескольких дней от роду восприимчивы к вибриону Массауа, проглоченному вместе с благоприятствующими его развитию микробами. Обусловленное им холерное заболевание менее характерно, чем холера кроликов-сосунов. Молодые свинки, в отличие от кроликов, с трудом заражаются холерой, но у этих животных холерный вибрион имеет резко выраженную тенденцию к генерализации.

VIII. ПОПЫТКИ ПРЕПЯТСТВОВАТЬ ВОЗНИКНОВЕНИЮ КИШЕЧНОЙ ХОЛЕРЫ У МОЛОДЫХ ГРЫЗУНОВ

А. Вакцинация убитыми культурами

Мнения авторов, занимавшихся вопросами вакцинации свинок против холеры, вызванной введением вибрионов в желудок по методу Коха, как известно, сильно расходятся. Некоторые экспериментаторы (Гамалея, Бригер, Китазато и Вассерман, Хавкин, Клемперер) утверждают, что предохранительными инъекциями можно вакцинировать морских свинок против этой формы кишечной интоксикации, другие ученые придерживаются противоположного мнения. Пфейффер и Вассерман*, а также, независимо от них, Зоберндгейм** пришли к одинаковому заключению, что свинки, вакцинированные против холерного перитонита, остаются восприимчивыми к холере при заражении их вибрионами по методу Коха. Ввиду того, что при этом способе прибегают к настойке опия, можно возразить, что последняя действует подобно яду на клеточные элементы и препятствует проявлению приобретенного иммунитета. Это предположение было подтверждено новейшими исследованиями Кантакузена***. В его опытах хорошо вакцинированные свинки погибали

* Zeitschr. f. Hygiene, т. XIV, 1893, стр. 60.

** Там же, стр. 499.

*** Mode de destruction du vibrion cholérique, 1894, стр. 154.

после одновременного внутрибрюшинного введения вибрионов и несмертельной дозы настойки опия.

В своих исследованиях по холере Заболотный отмечает, что вакцинированные подкожно или внутрибрюшинно суслики не защищены против кишечной холеры, вызванной без помощи настойки опия.

В опытах вакцинации микробами я пользовался культурой на пептонной воде вибриона Массауа. Последняя инкубировалась при 36° в течение месяца, убивалась при 120° и сохранялась 50 дней в лаборатории. Ничтожных количеств этой культуры было достаточно, чтобы вакцинировать свинок. Одновременно с молодыми кроликами были вакцинированы против холерного перитонита взрослые свинки. Трем вакцинированным и двум контрольным свинкам ввели безусловно смертельные дозы вируса. Контрольные свинки погибли от генерализованной инфекции; три вакцинированные свинки прекрасно перенесли заражение.

Четырехдневному кролику было введено подкожно 0,1 см^3 упомянутой культуры, разведенной 0,5 см^3 бульона. На следующий день тот же кролик и другой, в возрасте 5 дней, получили ту же дозу той же культуры. Спустя 3 дня я ввел 0,1 см^3 убитой при 120° культуры вибриона Массауа и двумя днями позже еще 0,2 см^3 той же культуры. В итоге первый кролик получил 0,5 см^3, второй — 0,4 см^3 токсинов. Через 3 дня после введения последней вакцинирующей дозы эти животные, а также один кролик того же помета проглотили агаровую культуру вибриона Массауа и культуры микробов Torula, сарцины и палочки, выделенной из желудка. Последние три микроба были введены повторно 2 дня спустя.

Кролик, проглотивший 0,5 см^3 токсинов, заболел первым через 4 дня после заражения, и через 13 дней после первой вакцинирующей дозы появился понос рисовидными испражнениями; хлопья слизи содержали большое количество вибрионов в чистой культуре. Кролик сильно ослабел, температура — 36°. На следующий день животное было найдено мертвым. На

вскрытии — типичная холера. Из крови сердца вибрион не был выделен; посев содержимого тонких кишок и слепой кишки, равно как и жидких испражнений, дал обильный рост вибриона Массауа в почти чистой культуре. Контрольный кролик погиб с типичными признаками кишечной холеры на следующий день после первого вакцинированного. Второй вакцинированный кролик прожил на 11 дней дольше контрольного. Он пал со слабо выраженными признаками холеры, однако содержимое слепой кишки дало при посеве чистую культуру вибриона Массауа.

В другом аналогичном опыте общий объем вакцинирующих доз, введенных подкожно двум кроликам, равнялся 0,4 см³. Спустя 2 дня после введения последней дозы оба кролика и один контрольный того же помета проглотили культуру вибриона Массауа и одновременно культуры Torula, сарцины и кишечной палочки. Двумя днями позже такая же доза была введена повторно одному вакцинированному и контрольному кролику. Через 3 дня после первого заражения один из вакцинированных кроликов пал с явлениями острого поноса и другими признаками типичной кишечной холеры. Из крови сердца вибрион не был выделен. Содержимое кишечника и испражнения дали обильный рост вибриона Массауа. Через день погиб второй вакцинированный кролик при тех же явлениях поноса и характерных признаках кишечной холеры. Контрольный кролик, проглотивший двойную против первого вакцинированного дозу вируса, выжил и остался совершенно здоровым. Он является одним из двух кроликов (из 22), которые оказались невосприимчивыми к холерному вибриону, введенному вместе с содействующими его росту микробами.

Убитые культуры вибриона Массауа, которые так легко предохранили от холерного перитонита трех свинок, не спасли четырех молодых кроликов от смертельной холерной инфек-*

* Свинки были вакцинированы подкожным введением почти одинаковых доз убитой культуры из расчета их веса.

ции, к которой один из двух контрольных кроликов оказался невосприимчивым.

Б. Вакцинация живыми культурами

Живые культуры вибриона Массауа вакцинируют свинок и кроликов против холерного перитонита: 1/250 агаровой культуры, а иногда и меньшие количества достаточны, чтобы вакцинировать взрослую свинку. В опытах, которые я должен привести с некоторыми подробностями, я вакцинировал животных (молодых кроликов и взрослых свинок) подкожными инъекциями живой культуры. Вакцинации были подвергнуты кролики одного помета в возрасте 3 дней. Каждому животному даны две вакцинирующие дозы.

Двум маленьким кроликам, № 1 и № 2 (весом 45 и 68 г), была введена под кожу бедра $^1/_{64}$ часть агаровой культуры вибриона Массауа (инкубированной 24 часа при 36° и хранившейся 35 дней в лаборатории); два других, № 3 и № 4 (57и 54 г), получили в то же время $^1/_{32}$ той же культуры под кожу живота. Свинке (весом 245 г) также была произведена инъекция $^1/_{32}$ культуры под кожу живота; другой свинке того же веса введена $^1/_{16}$ той же культуры. Через 4 дня всем упомянутым кроликам введено под кожу живота по $^1/_{16}$ живой культуры вибриона Массауа (17 часов при 36°). Две вышеупомянутые свинки и еще одна, третья, получили по 0,1 см^3 той же культуры под кожу живота. Последние животные подверглись испытанию безусловно смертельной дозой культуры. Спустя 44 часа после второй вакцинирующей инъекции двум свинкам и третьей контрольной (270 г) была введена $^1/_{10}$ суточной культуры с косого агара (36°). Контрольная свинка погибла ночью, причем было обнаружено большое количество свободных вибрионов в перитонеальном экссудате; вакцинированные свинки прекрасно выдержали испытание. Через 3 дня после второй вакцинирующей инъекции третьей свинке и двум контрольным (268 и 310 г) введено по 0,1 см^3 агаровой культуры вибриона Массауа.

Контрольные животные пали ночью. В перитонеальном экссудате обнаружено громадное количество свободных вибрионов (из крови трех контрольных свинок выделены культуры вибриона Массауа); вакцинированное животное осталось здоровым. Несмотря на то, что свинки были иммунизированы гораздо меньшими дозами (из расчета на вес), чем четыре кролика, они оказались совершенно невосприимчивыми.

Через 3 дня после введения второй вакцинирующей дозы два кролика, № 1 и № 2, и два контрольных того же помета проглотили суточную культуру (при 36°) вибриона Массауа вместе с культурами Torula, сарцины и бациллы кишечной группы. Двумя днями позже они проглотили еще одну культуру последних, но без вибриона Массауа. Спустя 3 дня первый вакцинированный кролик заболел холерным поносом, который усилился на следующий день. Температура, почти нормальная в первый день болезни (37,3°), пала до 34°. Понос и слабость продолжали возрастать, температура упала до 33,3°, затем до 31,5°. Кролик все еще оставался в живых и погиб только на другой день при температуре 27,5° после продолжительной агонии. На вскрытии — типичная кишечная холера. Содержимое подвздошной и слепой кишок, сильно растянутых жидкостью, дало в посевах обильный рост вибриона и небольшое количество других бацилл. Кровь и желчь оказались стерильными. Второй вакцинированный кролик заболел в день смерти первого контрольного. Понос сопровождался большой слабостью. Испражнения, как это всегда бывает, содержали большое количество вибрионов Массауа и давали в посевах пышные культуры этого микроба. На следующий день понос уменьшился и самочувствие улучшилось (температура — 37,0°, 36,7°, 36,5°, 37,0°), но днем позже общее состояние ухудшилось, температура упала до 34,3°, и кролик погиб на следующий день после продолжительной агонии. На вскрытии — типичные для кишечной холеры поражения: верхний отрезок тонких кишок резко гиперемирован, слепая кишка сильно расширена большим количеством жидкости, дающей обильную культуру вибриона Массауа. Из

крови сердца, желчи и печени вибрион не выделен, при посеве почечной ткани на пептонную воду образовалась пленка, состоящая из вибриона Массауа.

У второго контрольного кролика обнаружен легкий понос без общих явлений. Животное выздоровело.

Через 5 дней после второй вакцинирующей инъекции два кролика, № 3 и № 4, проглотили культуру микробов, способствующих развитию вибриона, и одну культуру последнего. Те же микробы и в тех же дозах проглочены чистым кроликом того же помета (контроль).

На следующий день один из вакцинированных кроликов (№ 4) заболел сильным поносом, сопровождавшимся слабостью и гипотермией (34,3°). Он пал ночью с признаками кишечной холеры (верхняя часть тонких кишок резко гиперемирована, цвета гортензии, слепая кишка сильно растянута серозным содержимым). Из содержимого подвздошной и слепой кишок выделены в изобилии вибрионы Массауа в почти чистой культуре. Кровь из сердца, желчь и печень оказались стерильными.

Контрольный кролик погиб днем позже, также с характерными для кишечной холеры симптомами.

Второй вакцинированный кролик (№ 3) не заболел.

В этих опытах живая вакцина не дала лучшего эффекта, чем убитые культуры. Из четырех вакцинированных кроликов один оказался совершенно невосприимчивым, но из трех контрольных животных один кролик также остался в живых, хотя он не подвергался ни вакцинации, ни лечению.

Как мы видели, кишечная холера кроликов является интоксикацией, вызванной токсинами, которые вибрион продуцирует в пищеварительном канале. Как это было доказано многими авторами, вакцинация не предохраняет от интоксикации организма. Поэтому a priori легко допустить, что животное, хорошо вакцинированное против холерного вибриона, введенного в ткани, не предохраняется от интоксикации ядовитым продуктом, образовавшимся в содержимом кишечника.

В. Вакцинация[96] предохранительной сывороткой

Результаты приведенных в предыдущей главе опытов находятся в соответствии с мнением авторов, убежденных в неэффективности вакцинации как живыми, так и убитыми культурами против кишечной холеры, вызванной при помощи метода Коха. Пфейффер и Вассерман в сообщении, касающемся этого вопроса, приходят к такому же выводу относительно предохранительного противохолерного действия очень активной сыворотки человека, выздоровевшего от холеры. В то время как очень небольших доз жидкости было достаточно, чтобы предохранить свинок от холерного перитонита, гораздо бóльшие количества (до 5 см^3) не вакцинировали животных, зараженных по методу Коха.

В одном ориентировочном опыте два четырехдневных кролика проглотили суточную культуру (35°) выделенной из желудка палочки вида кишечной вместе с однодневной культурой вибриона Массауа. Один из кроликов служил в качестве контроля, другому же до введения микробов была произведена подкожная инъекция 1 см^3 кроличьей сыворотки, 0,2 см^3 которой при введении в брюшную полость было достаточно, чтобы предохранить взрослую свинку против холерного перитонита.

Так как эти ассоциированные микробы не произвели никакого действия, через день обоим кроликам было введено предварительно по $^1/_2$ культуры кишечной бациллы и затем по полной культуре вибриона Массауа, но и на этот раз без результата. Отсутствие эффекта можно было объяснить недостаточным количеством благоприятствующей флоры; поэтому на четвертый день вместе с культурой вибриона животным дали проглотить всех трех микробов, способствующих развитию вибриона. На следующий день у кроликов появился понос, и они погибли на шестой день (от начала опыта) со всеми признаками типичной кишечной холеры.

Несмотря на то, что одновременная смерть леченного и контрольного кроликов свидетельствовала о неэффективности сыворотки, все же можно было объяснить эту гибель большим количеством поглощенного вируса. Во втором опыте это обстоятельство было принято во внимание.

Трем кроликам, в возрасте 11 дней, была введена внутрибрюшинно сыворотка морской свинки, оказавшейся при четырехкратном испытании невосприимчивой к вибриону Массауа. 0,5 см³ этой сыворотки предохраняло свинок от холерного перитонита. Двум кроликам введено по 0,5 см³ и третьему 0,33 см³ этой сыворотки. Спустя 25 часов эти кролики и контрольный того же помета проглотили культуру вибриона Массауа и одного из микробов, способствующих их внедрению. Контрольный кролик пал через 48 часов со всеми признаками кишечной холеры; три кролика, получивших сыворотку, выжили.

Так как в этом опыте предохранительное действие сыворотки было очевидным, интересно было продолжить изучение этого вопроса и точно установить обстоятельства, при которых сыворотка предохраняет животных.

В новом опыте я пользовался сывороткой кролика, оказавшегося три раза резистентным к вибриону Массауа, причем в последний раз введенной дозы было достаточно, чтобы убить взрослого кролика, а каждая из двух предыдущих равнялась минимальной смертельной дозе. Сыворотка этого кролика предохраняла чистых свинок от холерного перитонита; 0,5 см³ этой сыворотки настолько вакцинировало животных, что заражение почти не вызывало расстройств. Морская свинка (весом 317 г), которой я ввел 1 см³ сыворотки, была прекрасно защищена от такой дозы культуры Массауа, которая обусловила гибель контрольной свинки (весом 357 г) меньше чем в 12 часов.

Ввиду того, что внутрибрюшинные инъекции (вследствие возможности ранения органов) опасны для молодых кроликов, я, учитывая рыхлость подкожной клетчатки, ввел под кожу двум кроликам в возрасте 8 дней 0,75 см³ (№ 1) и 0,5 см³ (№ 2)

упомянутой выше сыворотки. На следующий день, ровно через 24 часа, эти кролики, а также четыре других (от № 3 до № 6) того же помета проглотили культуру трех микробов-сателлитов и вибриона Массауа (культуры инкубировались в течение 25 часов при 36°). Немедленно после приема культуры кролику № 3 была введена предохранительная сыворотка в дозе 1,2 $см^3$ под кожу, а кролику № 4—1 $см^3$ внутрибрюшинно.

Кролик № 1 (получивший за 24 часа до приема культуры 0,75 $см^3$ сыворотки) заболел через 2 суток сильным поносом. Испражнения содержали вибриона Массауа почти в чистой культуре. Животное пало через 48 часов после заражения. Вскрытие подтвердило диагноз типичной кишечной холеры. Как показали посевы, вибрион находился в чистой культуре в подвздошной кишке и не распространился в организме. Посевы крови и печени остались стерильными.

Следует отметить, что кролик № 1 проглотил только одну культуру микробов, в то время как остальным трем кроликам, получившим сыворотку, и двум контрольным животным были даны еще раз упоминавшиеся выше культуры микробов-активаторов вместе с вибрионом Массауа. Через день после этой обработки кролик № 3 (получивший 1,2 $см^3$ сыворотки) заболел очень острой формой холеры и пал в течение дня. На вскрытии установлены все признаки кишечной холеры. Бактериологическим исследованием и на этот раз не обнаружено проникновение микробов в другие органы. Содержимое подвздошной и слепой кишок дало рост вибриона Массауа почти в чистой культуре.

На следующий день погиб от острой холеры, сопровождавшейся профузным поносом, кролик № 2, которому сыворотка в дозе 0,5 $см^3$ была введена за 24 часа до заражения. Температура 30°. На вскрытии — резкая гиперемия тонких кишок, местами цвета гортензии, слепая кишка не гиперемирована, содержит большое количество мутной жидкости, не дающей с крепкой серной кислотой никаких следов нитрозоиндоловой реакции (розовая окраска). Содержимое подвздошной и слепой

кишок дало рост вибриона Массауа в чистой культуре. Посевы крови, печени и почек остались стерильными.

Спустя 4 дня после вторичного приема микробов-сапрофитов желудка последний из вакцинированных сывороткой кроликов (№ 4) (1 см^3 в брюшную полость) заболел молниеносной холерой (обильный понос, температура — 28,2°) и вскоре пал. Излишне повторять, что вскрытие подтвердило диагноз. И здесь установлена холера кишечника; в крови и органах (печень и почки) вибрионы не обнаружены. У обоих контрольных животных понос появился только спустя 2 дня после смерти последнего обработанного сывороткой кролика. Один из них погиб в течение дня от типичной негенерализованной холеры. Второй кролик болел 4 дня и пал после временного улучшения (прекращение поноса, подъем температуры с 36° до 39,9°). При патологоанатомическом исследовании обнаружены признаки холеры, правда, менее типичной, чем у остальных кроликов в этом же опыте. Тонкие кишки были лишь слабо гиперемированы, в почках гиперемия наблюдалась только местами в виде островков, анатомические изменения ткани не были обнаружены. В посевах содержимого подвздошной и слепой кишок, а также печени получен обильный рост вибриона Массауа.

Результаты этого опыта оказались в полном противоречии с данными предыдущего. Кишечная холера является гораздо более сложным заболеванием, чем вызванный вибрионом перитонит, поэтому и условия ее возникновения не так определенны.

Факты, мною приведенные, не позволяют вывести заключения об эффективности сыворотки вакцинированных животных в качестве предохранительного средства против кишечной холеры.

Г. Вакцинация лошадиной сывороткой

Ввиду того, что и второй опыт с предохранительной сывороткой кроликов не дал обнадеживающих результатов, я попытался применить в качестве предохраняющего средства нормаль-

ную лошадиную сыворотку. По данным Пфейффера и Исаева*, такая сыворотка обладает предохранительным действием против холерных бацилл в такой же степени, как и кровь иммунизированных против холеры животных. Конечно, лошадиную нормальную сыворотку получить легче.

С целью выяснить этот вопрос был поставлен опыт на четырех кроликах одного помета в возрасте 4 дней. Двум из них (№ 1 и № 2) ввели подкожно по 1 см³ сыворотки от старой здоровой лошади (сыворотка получена мною от Нокара), два других кролика (№ 3 и № 4) получили по 0,5 см³ сыворотки под кожу бедра. Через 22 часа кролики № 1 и № 2 проглотили культуру трех микробов, обычно благоприятствующих внедрению вибриона Массауа, а также культуру последнего (посевы инкубировались при 36° в течение 25 часов).

Такая же культура была проглочена кроликом № 5 того же помета, взятым в качестве контроля. На следующее утро кролик № 1, получивший 1 см³ сыворотки, найден мертвым со всеми признаками кишечной холеры. Днем позже пали и два других кролика: № 2, получивший 1 см³ сыворотки, и № 5—контрольный. У обоих заболевание протекало в форме «сухой, холеры».

Ввиду того, что 1 см³ сыворотки не предохранил животных от заболевания, я воздержался от заражения двух других, которым было введено только 0,5 см³ сыворотки. Однако у обоих развилась спонтанная инфекция. У кролика № 3 болезнь сопровождалась поносом. На вскрытии я установил следующее: верхний отрезок тонких кишок сильно гиперемирован (цвет гортензии); слепая и толстая кишки растянуты жидким содержимым. Содержимое желудка, кислой реакции, состояло из свернувшегося молока, смешанного с зеленоватой слизью. При посеве на пептонную воду содержимого желудка и кишечника получен обильный рост вибриона Массауа. Посевы крови, желчи и печени остались стерильными.

Последний кролик, № 4, погиб от сухой холеры, что было

* Zeitschr. f. Hygiene, т. XVII, 1894, стр. 370.

безоговорочно доказано на вскрытии. Я должен отметить как особенность этого случая генерализацию вибриона (последний выделен в чистой культуре из крови сердца) и ясно выраженную нитрозоиндоловую реакцию (что очень редко наблюдается при кишечной холере кроликов).

Таким образом, нормальная лошадиная сыворотка не предохранила молодых кроликов от кишечной холеры, что побудило меня испытать ее защитные свойства и в опыте на морской свинке. 2 $см^3$ этой сыворотки не спасли животное от холерного перитонита, вызванного вибрионом Массауа.

Только новые исследования позволят выяснить, обусловлена ли эта неудача отсутствием предохранительных свойств в крови некоторых лошадей или же несоответствие между результатами моих опытов и данными Пфейффера и Исаева зависит от качества примененного вируса (упомянутые авторы пользовались штаммом Пфейффера, я же вводил животным вибрион Массауа).

Описанные опыты ясно доказывают, что нормальная лошадиная сыворотка не обладает предохранительными свойствами против кишечной холеры кроликов, вызванной вибрионом Массауа.

Я считаю поэтому лишним приводить результаты другого эксперимента, на основании которого можно было сделать только такое же заключение.

Д. Попытки воспрепятствовать при помощи микробов возникновению холеры

Мысль о противохолерной вакцинации культурами или о предохраняющем действии сывороток возникла на почве, хорошо подготовленной предшествовавшими исследованиями; в попытках же воспрепятствовать развитию инфекции при помощи других микробов пришлось начинать все с самого начала. Вот почему данные, которые я привожу, должны рассматриваться только как первые шаги в этом направлении.

На основании ряда фактов можно было предположить, что в природе существуют микробы, угнетающие патогенное действие холерного вибриона. Влияние этих микробов, возможно, является одним из факторов резистентности человека к холере, резистентности, которая наблюдается вообще, и, в частности, в местностях, не поражаемых этой инфекцией; этим влиянием можно также объяснить распространенную и стойкую невосприимчивость животных.

Так же, как и при изучении микробов, благоприятствующих развитию холерного вибриона, я занялся исследованием действия некоторых бактерий, оказывающих в культурах вредное влияние на вибрионов. Шестидневному кролику дана была культура вибриона Массауа и затем культуры синегнойной палочки, белого кокка (о котором упоминалось в главе IV) и крупного кокка, выделенного из кала морской свинки. Эти три микроба задерживали рост вибрионов, выращиваемых на желатиновых пластинках. Контрольный кролик того же помета проглотил культуру вибриона Массауа с тремя микробами, способствующими его росту. Последний кролик погиб в ночь с третьего на четвертый день опыта с признаками типичной холеры. Кролик, проглотивший культуру холерного вибриона с микробами-антагонистами, не заболел и был убит на четвертый день после заражения. На вскрытии все органы были абсолютно нормальны. Посевы содержимого желудка и подвздошной кишки дали рост синегнойной палочки в чистой культуре, из содержимого слепой кишки выделены синегнойная палочка и вибрион Массауа.

Этот опыт выявил угнетающее действие микробов на вибриона, который был оттеснен до прямой кишки.

В другом опыте четырехдневный кролик проглотил культуру вибриона Массауа с тремя микробами-антагонистами (синегнойной палочкой, белым кокком и крупным кокком из кала свинки). В течение недели он оставался здоровым, после чего ему была дана культура трех содействующих развитию вибриона микробов (Torula, сарцина и палочка типа кишечной из

желудка); спустя 2 дня он проглотил еще раз тех же микробов и целую культуру вибриона Массауа. Так как кролик оставался здоровым, ему еще раз были введены те же микробы. На следующий день появился понос, и кролик погиб через 3 дня, т. е. через 17 дней после первого приема вибриона. На вскрытии обнаружены кишечные поражения, мало характерные для холеры. В содержимом подвздошной и слепой кишок обнаружены путем посевов вибрион Массауа и другие микробы.

Из этого опыта и многих других аналогичных выяснилось, что синегнойная палочка сама по себе в некоторых случаях патогенна для проглотивших ее кроликов, и мне пришлось исключить ее из дальнейших исследований. Я остановился тогда на палочке, которая очень сильно разжижает жалатину и дает на ней круглые колонии, напоминающие скопление кристаллов в виде лучей. Эта палочка была найдена в большом количестве в посевах содержимого кишечника взрослой свинки, которой я давал внутрь вибрион Массауа. Свинка чувствовала себя прекрасно и через 2 дня была убита. На вскрытии все пищеварительные органы оказались в нормальном состоянии и из их содержимого была выделена почти в чистой культуре упомянутая выше бацилла, которая и была названа мною «разжижающей бациллой свинки». Ввиду того, что эта бактерия вытеснила вибрион Массауа, который совершенно не дал роста в культуре, а также и потому, что подобная палочка была мною обнаружена в испражнениях двух больных, выздоровевших от холеры, и в случае экспериментального холероподобного поноса у человека, я предпринял попытки препятствовать при помощи разжижающей бациллы возникновению кишечной холеры.

Первый предпринятый мною с разжижающей бациллой опыт дал обнадеживающие результаты. Два кролика в возрасте 4 дней проглотили (при 36°) агаровую культуру вибриона Массауа и культуру разжижающей палочки, а спустя 9 дней — еще одну культуру холерного вибриона с тремя микробами, содействующими его развитию. Через 4 дня последняя смесь

вибриона и микробов-сапрофитов была введена еще раз. Оба кролика прекрасно выдержали это испытание.

Во втором опыте условия были несколько изменены. Кролики (речь идет о трех десятидневных кроликах) проглотили сначала культуры трех микробов-активаторов, а также культуру холерного вибриона и разжижающей бациллы морской свинки. Через день — еще одну культуру содействующих микробов и разжижающей палочки. Два кролика из этих трех еще два раза проглотили культуру последнего микроба; третьему разжижающий микроб не вводился. И вот только этот кролик заболел холерой, два других остались здоровыми. Когда в последующих опытах я увеличивал дозы и вводил моим кроликам слишком большие количества вибрионов, я убедился, что угнетающее действие разжижающей бациллы морской свинки постепенно угасало.

Однако в общем нельзя отрицать того, что кролики, подвергавшиеся действию этой палочки, оказались более резистентными к патогенным вибрионам.

В ряде опытов на молодых морских свинках мне также удалось установить, что сопротивляемость этих животных к холере возрастает, если им вводить внутрь разжижающую бациллу. Так как эти исследования далеко не закончены, я только в общих чертах сообщу о результатах этого ряда опытов. Из 19 свинок, которые проглотили вибрион Массауа с тремя микробами-сапрофитами желудка, 13 погибло и 6 выжило (см. гл. VII). Бо́льшая часть животных получила смесь из четырех микробов дважды по целой агаровой культуре каждого вида. 14 других свинок были подготовлены таким же образом, но получали сверх того каждый раз и культуру «разжижающей бациллы морской свинки». Из этой группы погибло от холеры только 5 свинок, остальные 9 не заболели.

Эти опыты ясно показывают, как велико значение сопутствующих микробов в возникновении холеры; в них отчетливо видно и угнетающее действие разжижающей бациллы на патогенные свойства вибрионов.

Приведенные эксперименты еще не решили поставленной задачи. Для того чтобы получить лучшие результаты, необходимы дальнейшие исследования в том же направлении.

В то время как угнетающее действие разжижающей палочки морской свинки не подлежит никакому сомнению, другая тоже разжижающая желатину палочка, которая была мною обнаружена в прямой кишке щенят, невосприимчивых к холере, дала в опытах с молодыми кроликами отрицательный результат. Их трех семидневных кроликов, проглотивших культуры вибриона Массауа вместе с микробами, благоприятствующими его росту, и разжижающей палочкой собаки, один пал через 21 час, два других через 23 часа — все три с явными признаками типичной кишечной холеры. Палочка собаки оказала в организме кролика благотворное действие на вибриона, вместо того чтобы воспрепятствовать его развитию[97].

IX. ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ К ЭПИДЕМИОЛОГИИ ХОЛЕРЫ

Изложенные в предыдущих главах данные доказывают, что холерный вибрион очень чувствителен к действию окружающих его микробов. Влияние микробной флоры можно привлечь для объяснения некоторых эпидемиологических явлений, отмеченных Петтенкофером и находившихся, казалось, так часто в противоречии с основным открытием Коха, открытием возбудителя холеры, бациллы-запятой.

Эпидемиология учит нас, что некоторые эпидемии холеры не имеют широкого распространения: небольшие очаги ее угасают сами собой, без применения каких-либо санитарных мер. Можно привести в виде примера эпидемию в Финтене и Гузенгейме в 1886 г. Обусловленная холерным вибрионом, обнаруженным у больных, инфекция была распознана только в самом конце эпидемии. Несмотря на отсутствие профилактических мер, холера не докатилась до Майнца, большого города, лежащего по соседству, и эпидемия затухла сама собой.

Полной противоположностью была холера 1892 г. Она появилась в нескольких отдаленных друг от друга точках и отличалась быстротой распространения. В то время, когда она свирепствовала вокруг Каспийского моря, отдельные заболевания были внезапно обнаружены в предместьях Парижа, причем невозможно было установить их непосредственное происхождение.

Гипотеза о влиянии микробов дает объяснения этим парадоксальным явлениям. Если холерный вибрион попадает в пищеварительный канал, содержащий микробов, способствующих его развитию, болезнь возникает легко и эпидемия распространяется быстро. Если же, наоборот, микробы, благоприятствующие ему, находятся в небольшом количестве или если флора пищеварительных органов состоит главным образом из микробов-антагонистов, холера стоит перед более или менее непреодолимыми препятствиями; в таких случаях возникают только небольшие очаги.

Временное или постоянное благополучие местности, так же как и благополучие (иммунитет) сезонное, можно объяснить таким же образом. Благополучие по холере некоторых местностей, например Версаля, которое нельзя приписать невозможности для холерного вибриона проникнуть и жить в этой местности,может быть объяснено отсутствием в флоре желудочно-кишечного тракта достаточного количества микробов, способствующих его развитию; холерный вибрион попадает и в эти благополучные местности, и заносные случаи наблюдаются при всех эпидемиях, но проглоченный обитателями специфический микроб не вызывает холеры, если кишечная и желудочная флора не благоприятны для его развития.

«Иммунность» местности нельзя объяснить, по крайней мере в изученных нами случаях, полным отсутствием в данной местности холерного вибриона или постоянной невосприимчивостью ее жителей.

Присутствие холерного вибриона в воде в неэпидемические периоды (как, например, весной и летом 1893 г., когда в воде

Сены вибрионов было очень много) — явление, которое сначала кажется парадоксальным, также согласуется с гипотезой о микробном влиянии. Вибрионы, обнаруженные в воде реки Сены, не вызвали эпидемии в 1893 г. не потому, что они не были достаточно вирулентны (прямые опыты, изложенные в главах II и III, доказали обратное), но потому, что микробная флора жителей не способствовала проявлению патогенных свойств вибриона.

Сейчас не приходится серьезно оспаривать значение воды как переносчика холерного микроба. В своих полемических выступлениях по поводу этой теории Петтенкофер и его школа ссылаются на то, что путь эпидемии не соответствует в точности распределению питьевой воды. Влияние микробов объясняет и это противоречие. Зараженная вода заносит вибрионов, но последние не вызывают холеры благодаря угнетающему действию микробов-антагонистов. Если же флора пищеварительного канала благоприятна для холерного вибриона, распространение эпидемии идет быстро; в противном случае возникают только единичные заболевания. Влияние микробов объясняет также случаи холеры, явившиеся следствием поглощения некоторых продуктов, которые сами не являются переносчиками холерного вибриона. Так, наблюдались случаи, когда фрукты, недоброкачественное пиво и т. п. вызывали вспышки холеры.

Я рассматриваю только влияние флоры пищеварительных органов, так как не могу искать благоприятных для холеры факторов в каких-то особенных, экзотических микробах, занесенных вместе с холерным вибрионом. Опыты, в которых настоящая холера была вызвана чистой культурой вибриона, не позволяют думать иначе. В одном из сообщений Бухнер*, высказывая свои соображения о миазматическом характере холеры, полагает, что главную роль в этом заболевании играет особый микроб, подобный кокцидиям малярии. В первых моих исследованиях, начиная с 1892 г., я вел наблюдения в этом направлении,

* D. Vierteljahrschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, т. XXV, 1893, N 3.

учитывая, что ко времени открытия Коха малярийные паразиты были еще мало известны. Но, несмотря на всевозможные методы, примененные для решения этой проблемы, я мог только удостовериться в отсутствии подобного микроба как в крови, так и в других органах (кишечник, печень и т. д.). Согласно теории Ненцкого и его учеников, холера вызывается ассоциацией холерного вибриона с другим специфическим микробом, которому он дал название *Bacillus caspicus*. Они пытались доказать правильность этого мнения путем изучения вирулентности ассоциации микробов, введенных внутрибрюшинно животным.

Те же влияния, которые способствуют или препятствуют эпидемическому распространению холеры, могут действовать и при отдельных заболеваниях. Уже в первом случае экспериментальной холеры у человека поражал тот факт, что заболевание у лица, не подверженного кишечным расстройствам, было вызвано старым лабораторным штаммом, почти лишенным вирулентности для животных. Этот факт наводил на мысль о существовании какого-то особого влияния, благоприятного для возникновения холеры. Убедившись, что среди микробов, способствующих развитию холерного вибриона в культурах, одно из первых мест занимают сарцины, я обратился к своим записям и нашел, что первые рвотные массы моего больного дали в посевах преимущественно рост желтой сарцины. Последующие опыты доказали благоприятное влияние сарцины на развитие кишечной холеры у молодых грызунов.

В другом приведенном мною эксперименте холера тоже была вызвана у человека слабо вирулентной культурой вибриона одиннадцатидневной давности; лицо, проглотившее культуры, не обладало какой-либо особой чувствительностью, которая способствовала бы возникновению типичной холеры.

Мы вправе поэтому высказать в виде гипотезы мысль, что чувствительность и восприимчивость человека к холере зависят в большой степени от микробов пищеварительного тракта, благоприятствующих или мешающих проявлению патогенного действия специфического вибриона. Это предположение гораздо

лучше согласуется с фактами, чем гипотеза о влиянии тканей кишечной стенки, которое активизирует действие холерных токсинов или, наоборот, угнетает их.

Развитие у молодых грызунов кишечной холеры (которое является одной из основ излагаемой мной теории) можно было бы объяснить свойственной их молодому возрасту особенной чувствительностью к холерному вибриону. Известно, что многие микробы более патогенны для молодых, чем для взрослых животных. Возможно, что этот фактор и играет некоторую роль, однако меньшая чувствительность к холере молодых свинок в более раннем возрасте, чем кролики, легче объясняется влиянием микробной флоры, более богатой у молодых свинок, чем у молодых кроликов.

Теория, которую я защищаю, предполагает известную локализацию микробной флоры. Прежде ее допускали для самого холерного вибриона, в котором видели нечто вроде экзотического растения, неспособного к жизни в нашем климате. Многочисленные факты доказали, что подобная гипотеза не выдерживает критики. Холерный вибрион очень хорошо приспосабливается к условиям жизни, отличающимся от условий в дельте Ганга, и может длительное время оставаться жизнеспособным и в наших широтах.

Флора человеческого желудка мало изучена, кишечника — еще меньше. Ясно, что систематическое изучение этой флоры необходимо, чтобы составить себе точное представление об условиях, которые холерный вибрион находит в пищеварительном тракте. Но даже небольшое количество известных в науке фактов представляет большой интерес. Данные В. де Бари*, изучившего флору желудка 17 человек, доказывают, что эта флора далеко не однообразна. Только у трех из 17 человек (18%) была найдена сарцина. Torula (род дрожжей, не разлагающих сахаров) встречалась гораздо чаще, приблизительно в 76% случаев. Если допустить совершенно произвольно, что

* Arch. f. exper. Pathologie, т. XX, 1886, стр. 243.

холерный вибрион нуждается для проявления своих патогенных свойств в содействии Torula и сарцины, то из 17 лиц, исследованных де Бари, только трех человек можно считать восприимчивыми к холере. Абелу* систематически изучал в Монпелье флору собственного желудка в течение долгого времени. Он нашел 16 видов микробов, среди них — сарцины (бактерии, благоприятствующие развитию холерного вибриона) и синегнойная палочка (бактерия, скорее угнетающая его рост). Но он не упоминает о торулах. Капитан и Моро** никогда не находили у изученных ими лиц ни сарцины, ни синегнойной палочки. Чаще всего они встречали Torula, два вида которых им удалось выделить. Третий найденный ими микроб — небольшая бацилла, разжижающая желатину и образующая желтые колонии.

В своем сообщении о сарцинах желудка Опплер*** указывает на не лишенный интереса факт, что *Sarcina ventriculi* постоянно встречается у лиц, страдающих доброкачественным расширением желудка, в то время как при других болезнях (острые и хронические гастриты, атония, круглая язва и др.) она бывает лишь случайной находкой. При расширении желудка, наблюдающемся при раке, *Sarcina ventriculi* является большой редкостью.

Опплер выделил из содержимого желудка 5 видов сарцин, из которых один — сарцина желто-оранжевого цвета, наиболее редкая, легко растет на кислых средах. Легко понять, какое значение могут иметь эти данные в этиологии холеры.

В исследованном мною желудочном материале я только в одном случае из десяти нашел сарцину в большом количестве: это была белая слизистая сарцина, которой я пользовался при изучении кишечной холеры. Torula встречались чаще, и я выделил несколько видов.

Кроме этих фактов, которые свидетельствуют о локализации микробов человеческой флоры, я мог бы привести много других;

---

* Recherches sur les microbes de l'estomac, 1889.

** Comptes rendus de la Soc. Biol., 1889, стр. 25.

*** Münchner med. Wochenschr., 1894, № 29, стр. 570.

хорошо известны носящие местный характер эпидемии возвратного тифа. Спирилла Обермейера — паразит, часто встречающийся в некоторых странах и совершенно неизвестный в других (например, во Франции). С другой стороны, имеются некоторые данные об индивидуальной локализации пневмококка. В то время как в ротовой полости некоторых лиц пневмококк наблюдается в большом количестве иногда в течение многих лет, у других этот микроб никогда не встречается. При изучении синего гноя Мюзам* установил, что синегнойная палочка является сапрофитом кожи у половины исследованных им лиц. Можно было бы привести еще много аналогичных примеров.

В пользу локализации микробной флоры говорят и наблюдения из области ферментативных процессов. Дюкло сообщил мне, что некоторые сыры (например, сыр Бри), приготовленные тем же способом, но в других местностях, не так удачны, даже если при этом пользовались для микробной закваски соломенной подстилкой из Бри, содержавшей, следовательно, бактерий этой местности. Эти микробы (из Бри), пришедшие в соприкосновение с флорой новой местности, были вытеснены ее представителями. С другой стороны, в некоторых местностях, например в Шампани, согласно Дюкло, в виноградном соке в большинстве случаев развивается один и тот же вид дрожжей. Известна попытка применять дрожжи из определенных местностей для улучшения качества вин.

Мы видели, что *микробы пищеварительных органов, как благоприятствующие внедрению коховского вибриона, специфического возбудителя холеры, так и микробы-антагонисты играют важную роль в возникновении этой инфекции; исходя из этого, можно объяснить и некоторые эпидемиологические факты, которые находятся в противоречии с теорией о специфичности бациллы-запятой, а именно, влияние времени и местностей, значение которых в развитии эпидемии не подлежит сомнению*[98].

* Цитировано в «Zbl. f. Bakteriol.», 1894, стр. 316.

X. ВЫВОДЫ

1. Иммунитет местности — факт, твердо установленный в эпидемиологии холеры, нельзя объяснить особенными условиями, препятствующими развитию специфического вибриона. Этот микроб может быть обнаружен и в неэпидемический период в местностях, совершенно благополучных по холере.

2. Невозможно предположить, что иммунитет местности обусловлен неприметной и постоянной вакцинацией ее обитателей.

3. Кровь жителей благополучной по холере местности не обладает особыми предохраняющими от этой инфекции свойствами.

4. Проглоченные холерные культуры не дают надежной защиты против патогенного действия коховского вибриона.

5. Холерный вибрион при выращивании на питательных средах совместно с другими микробами испытывает на себе влияние последних.

6. Иммунитет животных против кишечной холеры в большой степени зависит от угнетающего антагонистического влияния флоры пищеварительного канала на возбудителя этой инфекции.

7. Молодые кролики очень восприимчивы к холерной инфекции до тех пор, пока они питаются молоком матери. Кишечная холера этих животных представляет большую аналогию с холерой человека. Возникновению этой инфекции способствуют некоторые микробы.

8. Молодые свинки менее чувствительны, чем молодые кролики, к заражению холерным вибрионом через рот. Поэтому кишечная холера у них менее типична , чем у молодых кроликов.

9. Вакцинация как убитыми, так и живыми культурами холерного вибриона не предохраняет молодых кроликов от кишечной холеры.

10. Сыворотка животных, вакцинированных против холерного перитонита, предохраняет иногда молодых кроликов от кишечной холеры, но ее действие слишком непостоянно, чтобы

можно было вполне полагаться на нее. Нормальная сыворотка лошади не может быть применена для защиты молодых кроликов от кишечной холеры.

11. При попытках предотвратить холеру при помощи микробов установлено, что существуют бактерии, присутствие которых в желудочно-кишечном тракте угнетает патогенное действие вибрионов. Эти незаконченные опыты не привели еще до сих пор к окончательным результатам.

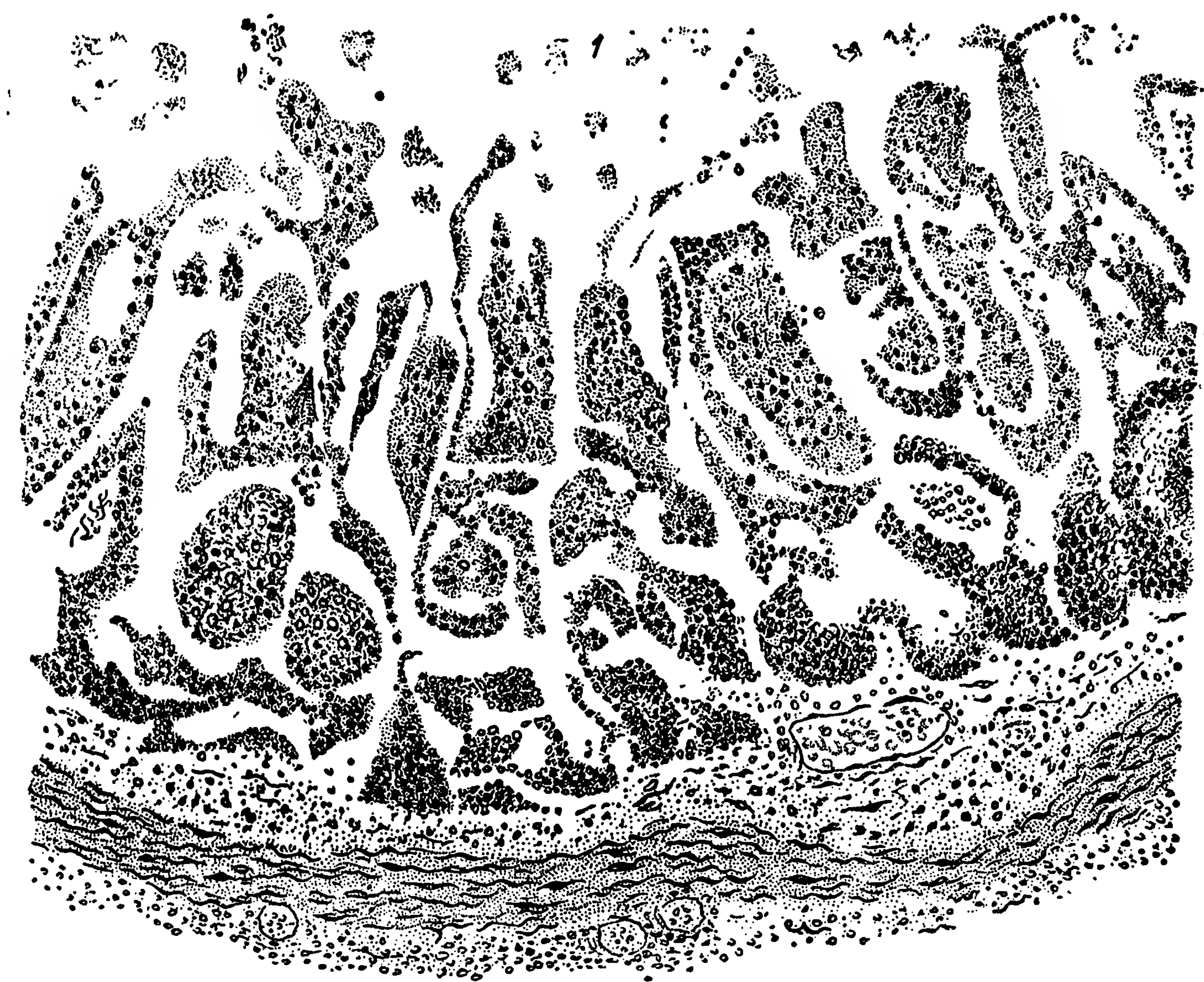
12. Микробная флора пищеварительного канала играет важную роль в иммунитете и восприимчивости к холере человека и животных. Основываясь на этом факте, можно согласовать основную истину о специфичности коховского вибриона как возбудителя холеры с данными эпидемиологии, в частности, с влиянием местности и времени года на ход холерных эпидемий.

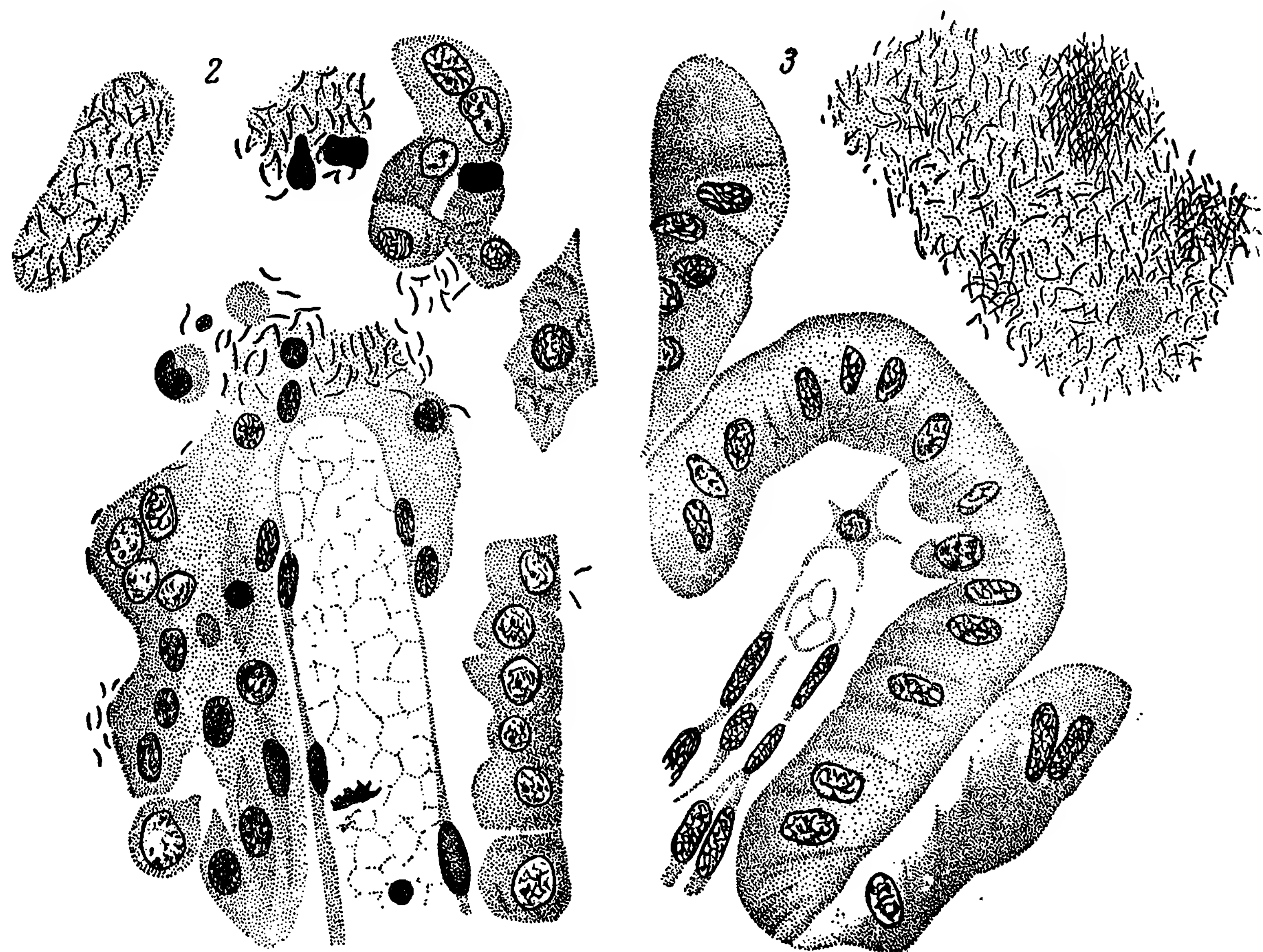
ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. Срез гонкой кишки кролика, павшего через 36 часов от кишечной холеры.

Рис. 2. Часть другого среза того же органа.

Рис. 3. Часть тонких кишок кролика, проглотившего культуру вибриона Массауа с содействующими его развитию микробами. Кролик убит через 16 часов после заражения.


1


2
3



ХОЛЕРНЫЙ ТОКСИН И АНТИТОКСИН

Холера[99] представляет собой острую интоксикацию, обусловленную специфическим веществом, которое бацилла Коха образует в кишечнике.

Поэтому чрезвычайно важно изучить свойства холерного яда, и многочисленные исследования были предприняты с целью извлечь из микробной культуры токсин, подобный тому, который образуется в кишечнике.

Петри* получил при выращивании холерного вибриона на пептонной воде растворимый токсин, который не разрушался при кипячении и который он рассматривает как токсопептон. Профильтрованные через фарфоровые свечи культуры содержат, кроме токсина, и другие вещества: индол, тирозин, аммиак и т. д.

Петри убедился, что эти различные вещества в примененных им дозах не обладают заметным токсическим действием. Гибель свинок обусловлена специфической растворимой субстанцией, находящейся в фильтрате. Однако автор отмечает, что убитая культура, содержащая и растворимый токсин и микробные тела, более активна, чем фильтрат. Последний, впрочем, не очень токсичен: свинка весом 196 г погибает при явлениях, свойственных холерной интоксикации (гипотермия и др.), только после внутрибрюшинного введения 2 см³ фильтрата.

Хюппе**, пораженный тем, что в кишечнике холерных больных вибрион развивается в белковой среде и в отсутствии

---

* Mitt. a. d. k. Gesundheitsamte, т. VI, 1890, стр 374.

** Deutsche med. Wochenschr., 1891, N 53.

воздуха, попытался совместно с Шоллем* воспроизвести аналогичные условия культивированием холерного вибриона в яйце. После 15-дневного инкубирования содержимое яйца выливалось в алкоголь; полученный преципитат подвергался высушиванию и затем взвешивался в воде, растворяющей токсин. Несколько кубических сантиметров этого раствора немедленно вызывают у свинки после введения в брюшную полость сопорозное состояние и смерть через несколько минут.

При повторении этих опытов Грубер и Винер** установили, что молниеносная гибель животных обусловлена не холерным ядом, а спиртом и сероводородом, которые остаются во введенной жидкости; при обработке незараженных яиц они получили такой же токсический продукт. Если же тщательно удалить алкоголь и сероводород, то полученное при обработке засеянных яиц вещество не убивает свинок с такой быстротой; животные погибают позднее с обычными признаками холерной интоксикации.

Гамалея*** допускает существование нескольких холерных токсинов. Этот ученый получал обильные культуры коховского вибриона в бульоне из телячьих ног. После 15-дневного инкубирования культуры оставлялись при комнатной температуре до тех пор, пока токсин, заключенный в микробных телах, не растворялся в окружающей жидкости.

Гамалея полагал, что слизистое вещество, обволакивающее вибрионы, и является токсином и что для растворения его требуется некоторое время. Микробный экстракт содержит два токсина: один — термолабильный — вызывает у кроликов диаррею, другой — терморезистентный — вызывает интоксикацию, не сопровождающуюся поносом.

Уисбрук**** выращивал холерных вибрионов в щелочных растворах белков и на искусственных средах определенного

* Archiv f. Hygiene, 1892.

** Wiener klin. Wochenschr., 1892, N 48.

*** Archives de méd. expér., 1892.

**** Ann. de l'Inst. Pasteur, 1894.

состава. Он находил в культурах растворимый токсин в большем или меньшем количестве, в зависимости от среды; в концентрированном виде его токсин вызывал гипотермию и гибель свинок.

Мысль о том, что холерный токсин связан с микробным телом, принадлежит Пфейфферу*, который один и совместно со своими учениками опубликовал исследования по этому вопросу. По мнению Пфейффера, заключенный в вибрионе холерный яд проникает в окружающую среду только после разрушения микробов, и обнаруженный в культурах растворимый токсин их является более или менее измененным токсином из микробных клеток. Если ввести холерную культуру в брюшную полость морской свинки, последняя погибает, потому что часть вибрионов, разрушенных под влиянием соков организма, освобождает токсин. Точно так же и при холере человека токсин, образовавшийся в кишечнике, происходит от погибших вибрионов, которые всегда находятся среди живых. Одним словом, вибрион становится токсичным только после своей смерти. В главном опыте Пфейффера морским свинкам вводят внутрибрюшинно убитую теплом или хлороформом агаровую культуру: животные погибают так же, как и при введении живой культуры.

Против такого понимания роли вибрионов как в брюшной полости морской свинки, так и при кишечной холере возражал Мечников, а также Грубер; последний не считает, что токсическое действие отмерших бацилл так велико, как это полагает Пфейффер.

В июле 1895 г. в работе, выполненной по мысли Беринга, Ренсом** сообщил, что ему после многих попыток удалось извлечь из бульонной культуры холерного вибриона очень сильный растворимый токсин. Это вещество не теряет своих свойств при 100°, действует на морскую свинку немедленно после введения,

* Zeitschr. f. Hygiene, т. XXII, 1896.
** Deutsche med. Wochenschr., 1895, N 29.

вызывая глубокую прострацию, значительное падение температуры тела и, в больших дозах, молниеносную смерть.

Животные мало-помалу привыкают к действию холерного токсина, что дает возможность приготовить при его помощи, так же как и при помощи других микробных ядов, антитоксическую сыворотку.

Пфейффер* опровергает утверждения Ренсома; он полагает, что токсин Ренсома не является истинным холерным токсином, а его производным; антитоксическое действие новой сыворотки не превышает, по его мнению, действия нормальной сыворотки разных животных. Однако эти критические замечания недостаточно обоснованы. Для того, чтобы опровергнуть Ренсома, следовало бы проверить приводимые им данные, получив приготовленный по его способу токсин. К несчастью, Ренсом не описывает подробно методику его получения и хотя Пфейффер и говорит, что токсин получен из старых культур, однако не указывает, из какого источника он почерпнул эти сведения. До сих пор неизвестен исходный материал, необходимый для таких опытов. Это обстоятельство и является причиной неопределенности, которая существует в вопросе о холерном токсине.

В настоящее время господствуют две точки зрения. Пфейффер и его школа полагают, что истинный холерный токсин связан с клеткой и освобождается после гибели последней. Беринг, Ренсом и те, кто считают, что проявление токсических свойств вибриона не связано с его смертью, допускают, что микроб при жизни образует токсин, который проникает в окружающую среду путем диффузии.

Симптомы интоксикации, наблюдаемые у морской свинки, одинаковы при введении как микробных тел, так и растворимого токсина. Поэтому можно думать, что разногласие между двумя лагерями менее глубоко, чем это кажется. Ведь в конечном счете токсин образуется в теле вибриона, и спор идет лишь о

* Zeitschr. f. Hygiene, т. XX, 1895, стр. 217; Deutsche med. Wochenschr. 1896, N 7 и 8.

том, когда он освобождается из микробной клетки. В действительности расхождения между этими воззрениями гораздо серьезнее, так как в зависимости от взгляда на этот вопрос меняются и выводы. Вводя животным микробные тела, Пфейффер и его ученики никогда не получали сыворотки, которая защищала бы от холерной интоксикации, в то время как при введении растворимого токсина Беринг и его приверженцы без труда приготовили эффективную сыворотку. Мы докажем это следующими опытами, начатыми еще до появления работы Ренсома.

I. РАСТВОРИМЫЙ ХОЛЕРНЫЙ ТОКСИН

Очень простой опыт позволил нам убедиться в существовании растворимого и диффундирующего холерного токсина.

Приготовим коллодийный мешочек емкостью от 3 до 4 $см^3$, наполним его после стерилизации 2%-ным раствором пептона, затем незначительным количеством вирулентной холерной культуры и плотно закроем его отверстие. В другой такой же коллодийный мешочек введем ту же жидкость, содержащую взвесь двух полных убитых хлороформом (по способу Пфейффера) агаровых культур холерного вибриона. Поместим эти мешочки в брюшную полость двух морских свинок одинакового веса. В брюшную полость третьей свинки зашьем такой же величины коллодийный мешочек, наполненный только стерильным бульоном.

Сама операция очень проста и может быть проведена вполне асептически. Через несколько часов после этого вмешательства температура снижается до нормы и животные имеют совершенно здоровый вид. Контрольная свинка продолжает и дальше оставаться совершенно здоровой. У свинки с мешочком, содержащим убитых вибрионов, температура в последующие дни слегка повышается, отмечается небольшое похудание. Живая культура в коллодийном мешочке через 24 часа вызывает у свинки подъем температуры на 1° и даже выше, животное угнетено, не ест. На второй или третий день живот слегка вздут, температура падает, конечности становятся холодными, свинка ко всему

безучастна. Гибель наступает на 3—5-й день со всеми признаками холерной интоксикации.

На вскрытии обнаружено, что коллодийный мешочек находится в брюшной полости, которая содержит немного экссудата. Брюшина гиперемирована, тонкие кишки расширены жидким содержимым, надпочечники — красного цвета. Перед нами обычная картина холерной инфекции, однако ни серозный перитонеальный экссудат, ни кровь из сердца, ни внутренние органы не содержат вибрионов, и все посевы остаются стерильными. Коллодийный мешочек наполнен мутной жидкостью молочного цвета, кишащей подвижными вибрионами; в ней нет ни одного лейкоцита и, следовательно, мешочек был закрыт герметично.

Интерпретация этого опыта ясна сама по себе. Вибрион развивается в коллодийном мешочке, не проникая в организм свинки; он продуцирует растворимый токсин, который проходит через коллодийную оболочку путем диффузии. Мертвые микробы в тех же условиях, даже в очень больших количествах, не вызвали острой интоксикации. Причиной последней являлся токсин, который проникал в организм в период активной жизни вибриона.

Разве не поразительно сходство между холерой, возникшей в условиях этого опыта, и кишечной инфекцией? В обоих случаях микробы не проникают в органы, они отделены от организма проницаемой для токсина стенкой. Наш мешочек представляет как бы искусственную кишечную петлю, при помощи которой мы воспроизводим упрощенную холеру вне влияния конкуренции микробов и действия кишечных соков*.

Условия выращивания в коллодийных мешочках совершенно особенные. Через коллодийную стенку происходит обмен веществ. Вещества микробного происхождения выходят из мешочка, другие из организма свинки проникают туда; образуется

* В конце этого сообщения, в приложении, представлены описания опытов с животными, которым введены в брюшную полость коллодийные мешочки с живой и убитой культурой холерного вибриона.

среда, в которой размножение микроба и образование токсина происходят с чрезвычайной интенсивностью.

Этот опыт показывает со всей очевидностью существование растворимого холерного токсина[100].

Попытаемся теперь найти этот токсин в культурах вне организма. Для того чтобы его получить, необходимо иметь подходящую среду и очень активного вибриона. Мы знаем, насколько лабильна вирулентность бациллы-запятой и как она плохо сохраняется при последовательных пересевах. Поэтому первое затруднение, которое нужно разрешить,— это найти способ сохранить неизменной активность холерного вибриона.

УСИЛЕНИЕ ВИРУЛЕНТНОСТИ ХОЛЕРНОГО ВИБРИОНА

Вибрионы, которыми мы пользовались в первых опытах,— различного происхождения. Один из них был выделен во время эпидемии, свирепствовавшей в Пруссии осенью 1894 г.; другой был получен из Константинополя в феврале 1895 г.* Они были не очень вирулентны: первый убивал свинку средней величины при внутрибрюшинном введении дозы, равной половине суточной агаровой культуры, второй оказывал такое же действие при введении $^1/_4$ культуры. Впоследствии мы отказались от константинопольского вибриона и пользовались только микробом, выделенным в Восточной Пруссии, так как он оказался лучшим образователем токсина. Его вирулентность была повышена классическим методом последовательных пассажей через брюшную полость свинки, причем между двумя пассажами производился посев на агар. Активность вибриона повысилась настолько, что $^1/_{120}$ агаровой культуры было достаточно, чтобы убить свинку при внутрибрюшинном введении. Сохранить такую вирулентность очень трудно, так как иногда наблюдаются внезапные падения, при которых теряется все, чего удалось достигнуть с таким трудом.

---

* Мы обязаны получением первого любезности Пфейффера, второй был нам прислан Николлем.

Наиболее верным методом являются чередующиеся пассажи через брюшную полость и описанное выше культивирование в коллодийных мешочках. Кроме экономии животных, этим достигается и сохранение вирулентности без досадных падений. Если в брюшную полость свинки ввести коллодийный мешочек с засеянной вибрионом пептонной водой, тяжесть заболевания будет тем сильнее, чем больше размеры мешочка и чем тоньше и более проницаемы его стенки. Мешочек емкостью в 3 $см^3$ убивает почти наверное, мешочек в 1 $см^3$ вызывает заболевание, а еще меньший — только преходящее недомогание. В этих мешочках при условии, что они плотно закрыты и лейкоциты туда не проникают, вибрионы сильно размножаются и сохраняют свою активность гораздо лучше, чем на обычных средах. Уже через 24 часа содержимое мешочка мутно; через 48 часов оно приобретает молочный цвет от громадного количества очень подвижных, коротких и тонких вибрионов. На третий день наряду с нормальными вибрионами появляются круглые формы, число которых увеличивается в последующие дни; в то же время некоторые вибрионы удлиняются в виде нитей и плохо окрашиваются. Начиная с седьмого дня, наблюдаются исключительно круглые формы. В этом состоянии вибрионы остаются жизнеспособными; посевы такого материала спустя два месяца и даже более дают рост на агаре. Описанный способ очень удобен для сохранения мало устойчивых микробов и удается со многими видами.

В первые дни культивирования в мешочке, когда все вибрионы находятся в нитевидном состоянии, их вирулентность возрастает, в чем легко убедиться путем непосредственных инокуляций. Позже, когда преобладают круглые формы, вибрионы бывают менее активны, но их вирулентность быстро восстанавливается, если их омолодить посевом на агаре и пассажем через брюшную полость свинки. Чтобы добиться максимальной активности вибрионов, мы извлекаем мешочек через 48 часов и вводим вибрионов непосредственно в брюшную полость другой свинки; образовавшийся экссудат служит посевным материалом

для следующего коллодийного мешочка. Благодаря чередующимся пассажам через мешочек и брюшную полость вибрион приобретает такую высокую вирулентность, что $^1/_{160}$ $см^3$ содержимого мешочка убивает морскую свинку среднего веса при интраперитонеальном введении. На вскрытии обнаруживается, что в почти прозрачном экссудате, содержащем небольшое количество лейкоцитов, вибрионов сравнительно немного. Они удлинены, изогнуты, часто принимают форму длинных спирилл. При микроскопическом исследовании в крови сердца их не удается обнаружить, но в посевах на агар всегда вырастают отдельные колонии. Почти полное отсутствие фагоцитоза является признаком вирулентности этих вибрионов, которые оказывают на лейкоциты отталкивающее действие. В этом можно убедиться, вводя в брюшную полость чистой свинки несколько кубических сантиметров стерильного бульона, что вызывает сильный лейкоцитоз. Спустя несколько часов введем туда же вибрионов, вирулентность которых была усилена. Несмотря на обилие лейкоцитов, вибрионы остаются в свободном состоянии, в чем можно убедиться при микроскопическом исследовании экссудата. Однако фагоциты не парализованы, так как они поглощают других микробов, находящихся тут же, но не трогают вибрионов, которые их, повидимому, отталкивают.

Вирулентность сохраняется также посевами через каждые 3—4 дня в коллодийные мешочки без непосредственного контакта вибрионов с тканями свинки. Вибрионами, обладавшими такой повышенной вирулентностью, мы пользовались при приготовлении токсинов.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРИМОГО ХОЛЕРНОГО ТОКСИНА

При тяжелых формах холеры поражает внезапность появления симптомов интоксикации. Яд действует с момента его образования в кишечнике в разгаре интенсивного размножения вибриона. Точно так же у свинок, которым введены коллодийные мешочки, признаки отравления появляются на третий

день, когда активность культуры достигает наивысшей точки. Отсюда возникла мысль, что токсин легче найти в молодых, чем в старых культурах. Впрочем, последние по мере хранения становятся щелочными, содержат в избытке аммиак и другие вещества, указывающие на глубокие изменения органической материи. В подобной среде лабильный токсин скоро разрушается. И в самом деле, профильтрованные старые культуры никогда не оказывают сильного действия на животных. Мы старались получить обильные культуры в короткие сроки и извлекать из них токсин, прежде чем он подвергнется изменениям.

Двухпроцентный раствор пептона, к которому прибавляют 2% желатины и 1% поваренной соли, является подходящей средой для быстрого выращивания вибриона. Стерильная среда в матрацах засевается содержимым коллодийного мешочка, вынутого из брюшной полости свинки, и оставляется в термостате до тех пор, пока не появится заметный рост, а затем ее разливают в стерильные чашки Петри. Спустя 12 часов на поверхности совершенно мутной жидкости появляется толстая пленка. Фильтраты такой культуры явно токсичны через 24 часа. Токсичность усиливается через 48 часов и достигает максимума на 3—4-й день. Она снижается по мере того, как культуры становятся щелочными и приобретают неприятный запах. В описанных условиях выращивания количество испарившейся жидкости равно приблизительно $^1/_8$ первоначального объема. Этого легко избегнуть, помещая чашки Петри во влажную камеру.

Фильтрат четырехсуточной культуры имеет щелочную реакцию и издает специфический запах. В некоторых опытах свинка весом 300 г погибла через 18 часов при подкожном введении $^1/_4$ см^3 фильтрата. Полученный этим способом токсин, введенный в дозе $^1/_3$ см^3 на 100 г веса, всегда вызывал смерть свинки через 16—24 часа.

Прибавление к указанной среде небольшого количества сыворотки увеличивает выход токсина. Примененные нами в последнее время жидкие среды позволяют надеяться на еще луч-

шие результаты. Отправной точкой для новых опытов послужили наблюдения Мечникова, относящиеся к развитию холерного вибриона под благоприятным влиянием некоторых микробов. Эти опыты установили, что выделенный из желудка человека грибок Torula способствует развитию холерного вибриона в культурах и в кишечнике молодых кроликов. Фильтрат бульонной культуры этого дрожжевого грибка не токсичен, и холерный вибрион образует на нем более сильный токсин, чем на неизмененном ростом Torula бульоне. Температура кипения не разрушает приготовленного нами токсина; он теряет свою активность в присутствии воздуха и в особенности под влиянием солнечного света. Эти свойства вполне соответствуют тем, которые Ренсом приписывает полученному им токсину. Мы прибавим, что холерный токсин преципитируется из своих растворов сернокислым аммонием и крепким спиртом. Несмотря на свою лабильность, он сохраняется довольно долго в наполненных запаянных пробирках в темном месте. Токсин при хранении в таких условиях в течение 5 месяцев потерял всего треть своей первоначальной активности.

ДЕЙСТВИЕ ХОЛЕРНОГО ТОКСИНА НА ЖИВОТНЫХ

Из всех лабораторных животных морские свинки наиболее чувствительны к холерному токсину, особенно если их вес не превышает 250—300 г. Большие свинки более резистентны, и для того, чтобы вызвать гибель свинки весом 600 г, требуется больше токсина, чем для того, чтобы убить двух свинок весом по 300 г. Токсин действует одинаково верно и быстро при подкожном и интраперитонеальном введении. Минимальная смертельная доза вызывает смерть животного через 14—16, а иногда и через 24—30 часов. Вдвое и втрое большее количество убивает свинку через 6—10 часов. Смерть может наступить через несколько минут при введении еще бо́льших доз или концентрированного токсина. Действие его молниеносно, в особенности если яд вводится в брюшную полость.

Падение температуры наблюдается немедленно после инъекции токсина; оно уже заметно через 20—30 минут после введения одной смертельной дозы и спустя 5—10 минут после введения большего количества. Температура продолжает падать до самой смерти; в последние минуты термометр показывает 24—25°. Иногда свинки находятся в состоянии коллапса в течение 2 часов и более при температуре ниже 30°.

Если количество токсина слишком мало, перед падением температуры наблюдается быстро преходящее повышение, после чего животное выздоравливает. Симптомы отравления растворимым холерным токсином схожи с явлениями, которые наблюдаются после внутрибрюшинного заражения свинок живой культурой, но они появляются через более короткий срок. Вскоре после введения токсина животное находится в угнетенном состоянии, его шерсть взъерошена, и оно испускает слабые крики. Живот вздут и немного болезнен при ощупывании; вскоре появляется обильный понос и затем похолодание конечностей, мелкая дрожь, короткое и частое дыхание; далее конечности становятся неподвижными, мышцы живота — вялыми, слизистые — синюшными, чувствительность ослабевает и наступает смерть. На вскрытии, в месте инокуляции,— небольшой желатинообразный, иногда слегка окрашенный кровью отек. В брюшной полости небольшой прозрачный экссудат, часто с примесью крови. Тонкие кишки гиперемированы, расширены жидким содержимым. В толстых кишках ничего особенного. Стенки желудка гиперемированы, печень, селезенка, почки — полнокровны, в надпочечниках, резко гиперемированных, часто наблюдаются небольшие кровоизлияния. В легких обычно не бывает никаких изменений; однако в случаях, сопровождающихся длительной агонией, отмечают полнокровие и отек легких. Взрослые кролики менее чувствительны к холерному токсину, чем свинки. При равном весе смертельная доза для кроликов превышает такую же дозу для свинок на одну треть. У отравленных холерным токсином кроликов наблюдаются те же симптомы, что и у свинок, с той, однако, разницей,

что у первых температура не опускается ниже 30° и заболевание, как правило, сопровождается поносом. Поражения одинаковы у тех и других животных, но содержимое толстых кишок у кроликов всегда более жидко, чем у свинок. Чтобы убить мышь, требуется не менее 1 см^3 токсина при подкожном или $^1/_3$ см^3 при внутрибрюшинном введении, иначе говоря, мышь весом 15 г устойчива против дозы, от которой погибает свинка весом 250—300 г. Голуби и куры еще более невосприимчивы к холерному токсину. У голубя, которому ввели 30 см^3 токсина, наблюдалась только преходящая гиперемия. Стоит только обратиться к сообщению Ренсома, чтобы убедиться в том, что токсин, о котором идет речь, обладает таким же действием на животных, как и токсин, приготовленный этим автором.

II. ИММУНИЗАЦИЯ ЖИВОТНЫХ ПРОТИВ ХОЛЕРНОГО ТОКСИНА. АНТИТОКСИЧЕСКАЯ СЫВОРОТКА

ПРИВЫКАНИЕ ЖИВОТНЫХ К ТОКСИНУ

Имеется ли привыкание животных к холерному токсину? Эксперимент с введенными в брюшную полость мешочками дает ответ на этот вопрос. Мы говорили, что тяжесть заболевания свинки находится в зависимости от объема мешочка, плотности его стенок и их проницаемости. Часто животное выживает. Это наблюдается всякий раз, когда холерный токсин не диффундирует в количестве, достаточном, чтобы обусловить массивную интоксикацию.

Выберем из группы опытных свинок одно животное, у которого после введения мешочка наблюдается повышение температуры с последующим незначительным ее падением ниже нормы; свинка явно больна, худеет, но мало-помалу выздоравливает. После того как свинка вернется к своему исходному весу, введем ей, а также и чистой свинке того же веса безусловно смертельную дозу холерного токсина. У последней сразу наступает коллапс, и она умирает. У свинки с мешочком

наблюдаются признаки недомогания, значительное повышение температуры с последующим более или менее продолжительным падением ниже нормы, но спустя несколько часов животное оправляется.

Незначительное количество токсина, проникшее в организм в период размножения вибрионов в мешочке, вызвало привыкание, которое выразилось в резистентности животного к смертельной дозе яда. После нескольких дней отдыха наша свинка успешно выдержала второе испытание, более тяжелое, чем первое. В третий раз она осталась невосприимчивой к четырехкратной смертельной дозе; ее резистентность возрастала с каждой новой дозой токсина. Постепенно мы довели количество введенного холерного токсина до 16 смертельных доз. Извлечем теперь кровь, чтобы испытать ее антитоксические свойства. Последние ясно выражены: смертельная доза токсина в соединении с 1 $см^3$ полученной сыворотки безвредна для молодой свинки, тогда как то же количество токсина с 1 $см^3$ сыворотки чистого животного убивает свинку большего веса. На основании этого опыта мы стали вводить наш токсин различным животным с целью иммунизировать их и получить обычным способом антитоксическую сыворотку.

Мы иммунизировали морских свинок и кроликов. Небольшие дозы токсина вызывали повышение температуры в течение 4—8 часов, затем падение ниже 36° у свинки и до 37° у кроликов. Спустя 24 часа температурная реакция исчезает, и животные едят, как обычно. Повторные инъекции вызывают похудание, временное у свинок, более длительное у кроликов, которые погибали с явлениями кахексии, если опыт не был прерван до восстановления первоначального веса животного.

Козы также реагируют повышением температуры на введение 2—5 $см^3$ токсина. Коза, много раз получившая живую культуру вибриона и сыворотка которой хорошо предохраняла от холерного перитонита, реагировала значительным повышением температуры на введение 3 $см^3$ токсина. Реакция становилась слабее по мере того, как развивалось привыкание.

Двум лошадям вводились возрастающие дозы холерного токсина. После первой инъекции (10 см^3) температура поднялась до 40°, на месте инъекции образовался большой отек; наблюдались упадок сил и потеря аппетита. Когда животные оправились, им стали вводить возрастающие дозы токсина с интервалами в 10—15 дней. Спустя 6 месяцев они переносили 200 см^3 токсина, введенного в один прием. Через час после инъекции температура обычно начинала повышаться и достигала максимума через 8—12 часов; затем лихорадка спадала и после нескольких колебаний температура опускалась до нормы на второй день без гипотермии. Отек на месте инъекции распространялся тем дальше, чем больше была доза токсина и чем менее иммунны были лошади. Не следует вводить слишком много токсина в одно место, чтобы не вызвать омертвения кожи. Впрочем, большое количество введенного обычным уколом токсина плохо всасывается и не вызывает более сильной реакции, чем меньшая, но быстро всасывающаяся доза. Обычно отек исчезает через 5—6 дней, однако следует предоставить животным отдых хотя бы в течение 8—10 дней, прежде чем возобновить инъекции.

В период реакции у животных наблюдается резкий упадок сил, потеря аппетита, но у них никогда не бывает кишечного расстройства или альбуминурии.

Чтобы определить антитоксическую силу сыворотки иммунизированных животных, смешивают известный объем сыворотки с более или менее значительным количеством токсина и смесь вводят под кожу свинки. Отметим с самого начала, что сыворотки чистых животных (свинок, кроликов, лошадей) не обладают заметными антитоксическими свойствами. Наоборот, активность антитоксической сыворотки животных, получивших холерный токсин, тем больше, чем дольше продолжалась иммунизация. Так, сыворотка свинки, которой ввели в брюшную полость культуру в коллодийном мешочке, обладала слабыми антитоксическими свойствами, но сила ее быстро возросла после нескольких инъекций токсина. Сыворотка одного животного,

невосприимчивого к 16 смертельным дозам токсина, нейтрализовала (в дозе 1 см^3) 4 см^3 токсина, $^2/_3$ см^3 которого вызывали через 14 часов гибель свинки весом 250 г.

Прежде чем приступить к иммунизации лошадей, мы убедились, что их сыворотки обладают заметными антитоксическими свойствами.

Спустя 3 месяца после того как животные получили 350 см^3 токсина, 3 см^3 сыворотки обезвреживали 1,5 смертельной дозы токсина. Через 6 месяцев 1 см^3 сыворотки нейтрализовал 4 смертельные дозы токсина: к этому времени лошадям ввели по 950 см^3 токсина.

У свинок, которым вводят подкожно смесь токсина и сыворотки, наблюдаются следующие симптомы. Если доза токсина намного превышает одну смертельную дозу (1 см^3 сыворотки и 1,5 см^3 токсина для свинки весом 300 г), расстройства незначительны, температура повышается на 1° с несколькими десятыми и после нескольких колебаний возвращается через 10—16 часов к норме. Все ограничивается этой гипертермией. Если же количество токсина, содержащееся в смеси, значительно превосходит смертельную дозу (1 см^3 сыворотки и 2,5 см^3 токсина для свинки весом 300 г) или если оно приблизительно равно нейтрализующей дозе сыворотки, болезненные явления наступают немедленно после инъекции, так же как и у животных, которым введен чистый токсин. У всех наблюдается гипотермия, причем температура падает до 35°, но в то время как у контрольных животных температура продолжает падать до самой смерти, у свинок, получивших сыворотку, она через 2—4 часа начинает повышаться и поднимается на 1—2° выше нормы. Вместе с установлением температурной реакции исчезают симптомы интоксикации, и приблизительно через 20 часов наступает полное выздоровление.

Вместо того чтобы смешивать сыворотку и токсин, их можно вводить отдельно с такими же результатами, но в этих условиях сыворотку нужно вводить в несколько бóльших количествах.

Антитоксическая сыворотка обладает и предохранительными свойствами, т. е. она эффективна и против живого вибриона, введенного в брюшную полость. Сыворотка лошади, о которой была речь выше, предохраняет в дозе $^1/_{150}$ см^3 свинку против безусловно смертельной дозы культуры.

Все эти данные находятся в полном соответствии с результатами, опубликованными Ренсомом; нет никакого сомнения, что наш холерный токсин не отличается от токсина, полученного этим ученым. Впрочем, благодаря любезности Беринга, приславшего нам приготовленную Ренсомом антитоксическую сыворотку, мы могли убедиться, что она эффективна по отношению к нашему токсину. Существование холерной антитоксической сыворотки не подлежит сомнению.

Животные, иммунизированные убитыми, а затем живыми вибрионами, дают сыворотку, очень эффективную против холерной инфекции. Так, Пфейфферу удалось получить от козы сыворотку, которая предохраняет в действительно ничтожных количествах морскую свинку от холерного перитонита. Однако эта сыворотка не оказывает никакого влияния на токсин: в смеси с последним она нисколько не ослабляет его действия.

Иммунизация животного при помощи микробных тел, убитых или живых, дает сыворотку, отличную от той, которая получается при иммунизации растворимым токсином.

Итак, нет сомнения, что холерный яд находится в теле вибрионов. Почему же последние при введении животным не образуют антитоксина? Повидимому, потому, что в этих условиях токсин, попадающий в организм, тесно связан с микробной клеткой и находится, так сказать, в твердом состоянии. Введенные вибрионы почти немедленно поглощаются лейкоцитами, которые их переваривают вместе с заключенным в них токсином. Последовательные инъекции агаровой культуры только усиливают фагоцитарную функцию и вызывают привыкание лейкоцитов к токсину. Последний не попадает в другие клеточные системы; нервные клетки, клетки печени, почек остаются

незащищенными против растворимого и быстро всасываемого токсина. Иммунитет фагоцитов, естественно приобретенный в этих условиях, каким бы сильным он ни был, недостаточен, чтобы спасти организм.

Животное, иммунизированное против микроба, не иммунно против растворимого токсина. Сыворотка, образующаяся в его организме, является предохранительной, но не антитоксической. Эта сыворотка способна стимулировать фагоцитарную защиту у животных, которым она вводится, следовательно, она эффективна против живого микроба, но не против токсина.

Итак, совершенно очевидно, что для борьбы с холерой человека, которая представляет собой интоксикацию, нужна не антимикробная, а антитоксическая сыворотка. И в самом деле, что может сделать первая против размножившихся в кишечнике вибрионов, которые в большинстве случаев находятся вне поля действия фагоцитов? Однако эту точку зрения нельзя защищать только рассуждениями: необходимо в прямых опытах показать действие предохранительной и антитоксической сыворотки на кишечную холеру молодых кроликов, которая является заболеванием, абсолютно схожим с холерой человека*.

III. КИШЕЧНАЯ ХОЛЕРА И СЕРОТЕРАПИЯ

Опытами Мечникова было доказано, что кролики-сосуны заражаются холерой, если они проглатывают холерных вибрионов. Заболевание возникает с большей вероятностью, если одновременно с бациллами Коха маленькие кролики получают микробов, способствующих развитию возбудителя холеры. Во избежание осложнений, могущих возникнуть от такой микробной ассоциации, Мечников старался найти вибриона, который

* В фильтрате содержимого кишечника молодых кроликов, погибших от холеры, можно обнаружить небольшое количество растворимого токсина, действие которого отличается от действия токсина, полученного в культурах, только меньшей интенсивностью.

оказался бы способным вызвать кишечную холеру у молодых кроликов без содействия других бактерий. Подходящей оказалась бацилла-запятая, выделенная Николлем в Константинополе из испражнений человека в феврале 1895 г. При испытании в апреле того же года, через два месяца после выделения, вибрион вызывал типичное заболевание у большинства кроликов-сосунов, проглатывавших небольшое количество культуры. Кроме того, кролики (чего не удалось достигнуть до сих пор) заражались холерой один от другого после проглатывания содержимого слепой кишки.

Маленькие кролики, проглотившие несколько капель этой водянистой жидкости, всегда содержавшей очень много вибрионов, заражаются холерой и в большинстве случаев погибают. Такие прямые пассажи с редкими пересевами на агар были проведены в большом количестве. По истечении года, после 50 пассажей, несмотря на то, что вибрион адаптировался к кишечнику кролика, его вирулентность, выраженная в дозе, вызывающей у свинки смертельный перитонит, не изменилась. $^1/_4$ свежей агаровой культуры при введении в брюшную полость вызывала, так же как и в первых опытах, гибель морской свинки весом 300 г.

Среди молодых кроликов, получивших культуру этого вибриона, столь способного вызывать кишечную холеру, некоторые оказались невосприимчивыми. Из 55 маленьких кроликов, которые в феврале и марте этого года проглотили содержимое слепой кишки погибших от холеры кроликов или свежую культуру константинопольского вибриона (31—41 пассаж), 11 оказались абсолютно резистентными, что составляет 19% выживших. Однажды невосприимчивым оказалось все гнездо; каждый из маленьких проглотил по 4 капли холерного содержимого слепой кишки от кролика 39-го пассажа.

Чаще всего невосприимчивые особи встречаются в небольшом количестве среди восприимчивых к холере братьев. В опытах по испытанию действия сывороток при кишечной холере мы пользовались этим вибрионом.

ВЛИЯНИЕ ПРЕДОХРАНИТЕЛЬНОЙ СЫВОРОТКИ ПРИ КИШЕЧНОЙ ХОЛЕРЕ

Сыворотка получена от животных, иммунизированных убитыми и живыми холерными вибрионами. Пфейффер, который долго иммунизировал коз этим способом, получил чрезвычайно активную сыворотку, которая предохраняла свинку от экспериментального холерного перитонита. Мы очень благодарны Пфейфферу за любезное предоставление одному из нас этой сыворотки с целью испытать ее эффективность при кишечной холере молодых кроликов.

Начиная с осени 1894 г. эти испытания производились с различными образцами сыворотки. Первый из них предохранял в дозе 3 мг, другой, более активный, был эффективен в дозе $^1/_8$ мг. 2 см^3 последней сыворотки (т. е. количество, достаточное для предохранения 16 000 свинок от холерного перитонита), введенные под кожу молодым кроликам, не оказали никакого действия при кишечной холере. Болезнь возникала у леченных кроликов раньше или в то же время, иногда немного позже, чем у контрольных животных, и в обеих группах имела одинаково тяжелый характер. Кишечные поражения были совершенно типичны, вибрион не проникал ни в кровь, ни в ткани, которые, без сомнения, были предохранены против холерной инфекции.

В октябре 1895 г. Пфейффер любезно прислал Мечникову немного сыворотки, еще более активной, чем предыдущая; она предохраняла в дозе $^1/_{15}$ мг*. Двум молодым кроликам было введено подкожно по 3 см^3 этой сыворотки и третьему только 1 см^3. Первые два получили каждый дозу, достаточную, чтобы предохранить 45 000 свинок от холерного перитонита; через 24 часа после последней инъекции сыворотки кролики проглотили культуру константинопольского вибриона (24-й пассаж)

* 3 см^3 этой сыворотки в смеси с смертельной дозой нашего холерного токсина не оказали никакого антитоксического действия. Свинка, получившая эту смесь, погибла от холерной интоксикации.

в одно время с двумя контрольными того же помета (все пять кроликов имели 6 дней от роду). Один из кроликов, получивших 3 см ^{3} сыворотки, выжил; другой погиб от типичной холеры днем позже одного из контрольных и на 24 часа раньше другого контрольного животного. Третий кролик, которому ввели только 1 см ^{3} сыворотки, погиб в одно время со вторым контрольным, несмотря на то, что вибрионы не были проглочены непосредственно: кролик заразился в гнезде от загрязненных сосцов матери. Доза, способная предохранить 15 000 свинок, не спасла его от заражения. Что же касается выжившего кролика, то это выживание следует скорее приписать индивидуальной резистентности (которая, впрочем, наблюдается в 19% случаев), чем действию 3 см ^{3} сыворотки, так как его брат, получивший ту же дозу сыворотки, погиб раньше одного из контрольных животных.

В течение зимних месяцев невозможно было экспериментировать на молодых кроликах, и последняя порция присланной Пфейффером сыворотки была сохранена для дальнейших опытов. В качестве консерванта была прибавлена карболовая кислота в количестве 5%, но спустя 2 месяца эта сыворотка настолько изменилась, что 0,02 см ^{3} не предохраняли свинок против минимальной смертельной дозы холерного вибриона (Константинополь), тогда как вначале сыворотка предохраняла в дозе $^1/_{15}$ мг.

Итак, *сыворотки, чрезвычайно эффективные против холерной инфекции, препятствующие проникновению коховского вибриона в кровь и органы, не оказывают никакого действия при кишечной холере маленьких кроликов.*

ДЕЙСТВИЕ АНТИТОКСИЧЕСКОЙ СЫВОРОТКИ НА КИШЕЧНУЮ ХОЛЕРУ

Сыворотка, полученная от одной из лошадей, о которой уже говорилось в этом сообщении, иммунизированных растворимым холерным токсином, была применена через 5 месяцев после начала иммунизации; ее предохранительная сила по отношению к холерному перитониту соответствовала 0,01—0,02 см ^{3}. 3 см ^{3}

этой сыворотки нейтрализовало 4 смертельные дозы растворимого токсина.

В другой серии опытов мы пользовались сывороткой, полученной через 6 месяцев после начала иммунизации; ее предохранительная сила колебалась от 0,01 до 0,005 см^3. В дозе 2 см^3 сыворотка нейтрализовала 4 смертельные дозы токсина.

Действие этих двух образцов сыворотки на кишечную холеру маленьких кроликов изучалось в различных условиях. Вакцинирующие инъекции производились за один или несколько дней до заражения холерным вирусом, либо сыворотка и вибрионы вводились одновременно; в некоторых случаях сыворотку вводили с терапевтической целью в различное время после заражения.

Во всех этих опытах одна группа кроликов получала сыворотку подкожно, другая, того же помета, служила в качестве контроля. И те и другие заражались в одинаковых условиях агаровой культурой или жидким содержимым слепой кишки погибших от холеры кроликов.

Приведем сначала опыты по профилактическому действию сыворотки.

Уже через несколько дней после рождения кролики переносили инъекции предохранительной сыворотки без каких-либо последствий: им можно было вводить сразу по нескольку кубических сантиметров приготовленной в Институте им. Пастера сыворотки без консерванта.

Предохранительное лечение продолжалось несколько дней подряд, и когда кролики достигли приблизительно восьмидневного возраста, им давали, так же как и контрольным животным, культуру холерного вибриона. Количество введенной сыворотки колебалось, в зависимости от опыта, от 4 до 8,5 см^3. Этого количества (8,5 см^3) едва хватило бы, чтобы предохранить от холерного перитонита 500 свинок,— цифра, конечно, весьма далекая от 16 000 и 45 000 свинок, которых можно было бы защитить сывороткой Пфейффера (которой мы пользовались в предыдущих опытах). Тем не менее чрезвычайно сильная сыворот-

ка Пфейффера не предохранила кроликов от кишечной холеры, в то время как действие нашей лошадиной антитоксической сыворотки было совершенно очевидно.

Почти во всех опытах кролики, леченные этой антитоксической сывороткой, реже заражались холерой, чем контрольные животные; у тех же, которые ею заражались, заболевание наступало в более поздние сроки. Из 64 подопытных кроликов (10 опытов) 27 кроликам была введена сыворотка; из них выжило 15. Из 37 контрольных (тех же пометов) только 6 не заболело холерой.

Таким образом, среди леченных выжило 56%, среди контрольных — только 16%.

Из числа кроликов, погибших от холеры, несмотря на введение сыворотки, многие заболели в отдаленные сроки и погибли на 7, 8, 9, 11 и однажды даже на 13-й день после введения вибрионов. Контрольные животные погибали в общем гораздо скорее; только один кролик заболел через 8 дней после перорального заражения.

Многие из этих запоздалых смертей можно отнести за счет того, что сыворотка после заражения больше не вводилась и ее влияние через несколько дней исчезало.

Благоприятный эффект сказывался и в тех случаях, когда сыворотку вводили в момент заражения. Из 39 маленьких кроликов 6 пометов у 18 холерный вирус введен одновременно с сывороткой, дозы которой варьировали от 2 до 9 см^3; 8 из них выжило. Из 21 контрольных животных тех же пометов в живых осталось только 5. Иначе говоря, леченные кролики оказались невосприимчивыми в 45% случаев, не леченные — в 24%.

Благоприятное влияние сыворотки, выявившееся в приведенных двух сериях опытов, должно быть отнесено только за счет ее антитоксических свойств, так как значительные количества нормальной лошадиной или кроличьей сыворотки, предварительно введенные молодым кроликам, не оказали никакого профилактического действия.

Примененная в нескольких опытах сыворотка, к которой было прибавлено 0,5% фенола, дала худшие результаты, чем сыворотка без консерванта, которую мы вводили в большинстве случаев.

В печатаемой ниже таблице подведены итоги описанных нами опытов на 103 кроликах-сосунках.

Сыворотка введена	Кролики леченные		Кролики не леченные	
	погибли	выжили	погибли	выжили
До заражения	12	15	31	6
Одновременно с заражением . .	10	8	16	5
Итого	22	23	47	11
В %	49	51	81	19

Даже при беглом взгляде на эту таблицу ясно видны как эффективность антитоксической сыворотки при кишечной холере, так и губительное действие этой инфекции на молодых кроликов, из которых в контрольных опытах погибло 81%.

Попытки применить сывороточное лечение при появлении поносов или через 24 часа после заражения, когда еще нет никаких признаков заболевания, оказались безуспешными. Это, повидимому, связано с слабыми антитоксическими свойствами примененной сыворотки. Можно надеяться, что при более длительной иммунизации лошадей растворимым токсином будет получена более эффективная антитоксическая сыворотка. Тогда опыты будут возобновлены. Однако и предшествовавшие эксперименты позволяют сделать заключение, что *противохолерная сыворотка, приготовленная по методу Беринга, предохраняет маленьких кроликов от кишечной холеры*[101].

ПРИЛОЖЕНИЯ

Ниже приводятся наблюдения над свинками с введенными в брюшную полость коллодийными мешочками, содержащими засеянный и стерильный бульон.

Опыт. 20 сентября 1895 г., свинке весом 450 г, температура которой 38,6°, введен в брюшную полость коллодийный мешочек емкостью приблизительно 2 см³; в наполненный до ²/₃ объема 2% пептонной водой мешочек посеян холерный вибрион. Операция проведена в 9 час. утра; после операции животное находится в угнетенном состоянии, температура понижается до 36,2°. Живот немного вздут и чувствителен при пальпации. В 12 час. температура 38,2° и к 6 час. пополудни — 38,8°; свинка совершенно оправилась. 21 сентября в 8 час. утра температура 40,2°, в 6 час. вечера — 40°. Самочувствие прекрасное. 22 сентября состояние животного немного угнетенное, живот несколько вздут и чувствителен при пальпации, температура в 9 час. утра 39,8°, в 6 час. вечера — 38,6°.

23 сентября свинка не ест, живот вздут и болезнен; животное в состоянии выраженной прострации; в 9 час. утра температура 36,4°, в 6 час. вечера — 34,2°. Ночью — смерть. На вскрытии: мешочек окружен гиперемированным сальником, тонкие кишки гиперемированы, наполнены жидким содержимым. В брюшной полости небольшое количество прозрачной красноватой жидкости. Печень, надпочечники полнокровны. Почки бледны. Легкие нормальны. В перитонеальной жидкости очень мало лейкоцитов и совершенно нет микробов. Посевы перитонеального экссудата крови в больших количествах не дают роста.

Опыт. 20 сентября 1895 г. в брюшную полость свинки весом 410 г введен мешочек, содержащий 2 см³ стерильной пептонной воды. В 9 час. утра, в момент операции, температура 39°. После операции температура 37,8°. Самочувствие хорошее, живот немного вздут и болезнен. В 6 час. вечера температура 39,2°. Свинка пришла в нормальное состояние. 21 сентября в 8 час. утра температура 38,8°, в 6 час. вечера — 39°. 22 сентября в 8 час. утра температура 38,2°, в 6 час. вечера — 39,0°. 23 сентября в 8 час. утра температура 38,4°, в 6 час. вечера — 39°. Животное оставалось здоровым в течение месяца; затем оно стало худеть и погибло на 50-й день после операции. На вскрытии: мешочек спаян с тонкими кишками, окружен какой-то вязкой массой, которая склеивает несколько петель кишечника; петли бледны и пусты, других поражений нет. Повидимому, смерть наступила вследствие расстройства пищеварительных процессов, вызванного спайками кишечника.

Опыт. 14 ноября 1895 г. в брюшную полость свинки весом 270 г введен коллодийный мешочек, содержащий 2,5 см^3 пептонной воды, засеянной перитонеальным экссудатом свинки, погибшей вследствие заражения $^1/_{80}$ суточной агаровой культуры. К моменту операции, в $9\frac{1}{2}$ час. утра, температура 39,2°. Немедленно после операции, в 9 час. 50 м.— 35,9°. Свинка еще находится под влиянием эфирного наркоза. В 1 час пополудни температура 38,4°, в 6 час. вечера — 40,6°. 16 ноября в 9 час. утра температура 40°, в 6 час. вечера — 36.8°. 17 ноября в 9 час. утра — 29,8°. Живот вздут, болезнен, полная прострация; в 12 час. температура 28°, в 1 час. 26,6°. Смерть наступила в 2 ч. 15 м. На вскрытии: гиперемия тонких кишок, содержащих диаррейную жидкость. Перитонеальный экссудат не дает роста при посевах, так же как и кровь из сердца.

Опыт. 14 ноября 1895 г. в брюшную полость морской свинки весом 225 г помещен коллодийный мешочек, содержащий 3 см^3 стерильной пептонной воды. К моменту операции температура 38,8°, после операции в 9 ч. 10 м.— 36,4°, в 1 час пополудни — 39,8°, в 6 часов вечера — 39°. 15 ноября в 9 час. утра температура 38,8°. Свинка совершенно здорова. В 6 час. вечера температура 39,2°. 16 ноября в 9 час. утра — 39°, в 6 час. вечера — 38,4°. 17 ноября в 9 час. утра — 38,8°, в 6 час. вечера — 38,9°. 18 ноября свинка в прекрасном состоянии. Через $2\frac{1}{2}$ месяца свинка здорова и значительно прибавила в весе.

Опыт. 14 ноября 1895 г. в брюшную полость свинки весом 340 г введен коллодийный мешочек, содержащий 2,5 см^3 пептонной воды, в которой взвешены 1,5 суточной агаровой культуры холерного вибриона. Культура была убита парами хлороформа. Перед операцией в 10 час. утра температура 39,4°, после операции — 36,4°, в 2 часа пополудни — 39,8°, в 7 час. вечера — 40,2°. 15 ноября в 10 час. утра температура 39,4°, в 7 час. вечера — 39°. 16 ноября в 10 час. утра — 38,8°, в 6 час. вечера — 39°. 17 ноября в 10 час. утра температура 38,6°, в 6 час. вечера — 39,2°. 18 ноября в 10 час. утра температура 39°, в 6 час. вечера — 38,8°. 23 ноября вес свинки 312 г. Животное осталось здоровым.

ТЕМПЕРАТУРА ЖИВОТНЫХ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ РАСТВОРИМЫМ ХОЛЕРНЫМ ТОКСИНОМ

Токсин получен на пептонной воде с 2% желатины и 1% поваренной соли. В качестве посевного материала взято содержимое мешочка, оставленного на 48 часов в брюшной полости морской свинки. Культура профильтрована на третьи сутки.

Свинка A, вес 250 г — 1 см³ токсина подкожно		Свинка B, вес 250 г — 2 см³ подкожно		Свинка C, вес 285 г — 3 см³ подкожно	
Время	Температура	Время	Температура	Время	Температура
Инъекция		Инъекция		Инъекция	
2 часа п.п.	38,8°	2 часа п.п.	38,4°	2 часа п.п.	39,2°
2 ч. 30 м. »	37,2	2 ч. 30 м. »	37,3	2 ч. 30 м.»	36,8
3 часа »	37,0	3 часа »	37,2	3 ч. 30 м.»	34,4
3 ч. 30 м. »	35,8	3 ч. 30 м. »	35,8	4 часа »	33,5
4 часа »	35,2	4 часа »	33,9	5 час. »	29,6
5 час. »	34,6	5 час. »	30,5	5 ч. 25 м. »	смерть
6 час. »	31,4	6 час. »	28,5		
7 ч. 30 м. »	28,8	8 час. »	смерть		
10 ч. 30 м.»	24,6				
10 ч. 45 м.»	смерть				

Свинка D, вес 220 г — $\frac{1}{2}$ см³ подкожно. Трехсуточный токсин		Свинка E, вес 450 г — 4 см³ подкожно. Трехсуточный токсин	
Время	Температура	Время	Температура
Инъекция		Инъекция	
1 ч. 35 м. п. п.	36,4°	3 ч. 8 м. п. п.	38,8°
1 ч. 45 м. »	37,4	3 ч. 13 м. »	37,2
2 часа »	37,4	3 ч. 18 м. »	37,2
3 часа »	37,0	3 ч. 30 м. »	36,4
4 часа »	36,6	4 часа »	35,4
4 ч. 45 м. »	35,6	4 ч. 15 м. »	34,8
5 ч. 45 м. »	35,2	4 ч. 30 м. »	30,0
Ночью — смерть		4 ч. 38 м. »	смерть

Свинка F, вес 350 г — 2 см³ подкожно		Свинка I, вес 370 г — 1 см³ подкожно	
Время	Температура	Время	Температура
Инъекция		Инъекция	
4 часа п. п.	39,2°	10 час. утра	38,6°
4 ч. 30 м. »	38,0	10 ч. 15 м. »	38,0
5 час. »	36,8	10 ч. 30 м. »	37,8
5 ч. 30 м. »	34,4	11 ч. 30 м. »	37,6
6 час. »	34,0	2 часа п. п.	36,6
7 час. »	смерть	4 часа »	34,6
		6 ч. 30 м. »	31,0
		7 ч. 10 м. »	смерть

Кролик F, вес 1000 г — 6 см³ подкожно			
Время	Температура	Время	Температура
Инъекция 1 ноября		2 ноября	
2 ч. 10 м. п. п.	39,7°	9 час. утра (понос)	35,6°
6 час. (понос) »	40,0	12 час.	32,0
8 ч. 30 м. »	38,2	2 часа п. п.	31,8
10 ч. 30 м. »	38,4	3 ч. 15 м. »	смерть
Полночь »	38,0		

ТОКСИН, КОНЦЕНТРИРОВАННЫЙ В ВАКУУМЕ ПРИ 40° до $^1/_5$ объема

Свинка H, вес 320 г.
1,5 см³ внутрибрюшинно. Молниеносная смерть.

Свинка G, вес 295 г.
1 см³ внутрибрюшинно. Смерть через 7 минут.

Свинка J, вес 280 г.
$^3/_4$ см³ в брюшинную полость. Смерть через 22 минуты.

Свинка K, вес 272 г.
1,5 см³ под кожу. Смерть через 16 минут.

СРАВНЕНИЕ ГРЕТОГО И НЕГРЕТОГО ТОКСИНОВ

Токсин негретый		Токсин, гретый 6 час. при 65°		Токсин, гретый 1/4 часа при 100°	
Свинка L, вес 230 г		Свинка M, вес 230 г		Свинка N, вес 240 г	
Время	Температура	Время	Температура	Время	Температура
Инъекция		Инъекция		Инъекция	
11 ч. 5 м.	38,6°	3 ч. п. п.	38,6°	3 ч. 30 м. п. п.	38,8°
4 ч. п. п.	36,6	5 час. »	37,0	5 час. »	40,0
11 час. »	34,6	7 час. »	32,6	7 час. »	35,0
Ночью	смерть	9 ч. 30 м. »	27,0	9 ч. 30м. »	26,4
		10 ч. 15 м. »	24,8	10 час. »	23,2
		Ночью	смерть	10 ч. 15 м.»	смерть

ПРИВЫКАНИЕ К ТОКСИНУ

20 августа 1895 г. свинке № 50, весом 500 г, введен в брюшную полость коллодийный мешочек, содержащий 2 см³ пептонной воды, засеянной пассированным вибрионом, смертельная доза которого равнялась 1/30 агаровой культуры.

21 августа	в 8 ч. 30 м. утра	— 38°	
	7 час. вечера	— 36,6,	больна
22 августа	9 час. утра	— 38,0	
	6 час. вечера	— 39,0	
23 августа	9 час. утра	— 37,6	
	6 час. вечера	— 37,2	
24 августа	9 час. утра	— 37,8	
	6 час. вечера	— 37,8	
29 августа	9 час. утра	— 38,8,	вес 480 г
	вечером	— 38,8	
2 сентября	вес 440 г		
10 сентября	вес 480 г		

Свинке и одновременно контрольному животному весом 750 г вводят подкожно 3 см³ токсина. У этой огромной свинки спустя 4 часа после инъекции температура падает до 34,6°, и она погибает приблизительно через 16 часов.

У свинки № 50 температура понижается через 12 часов до 36,2° поднимается на следующий день до 38,8°.

Той же свинке № 50 вводят возрастающие дозы токсина и 10 ноября ей в один прием дают 10 см³, т. е. шестнадцатикратную смертельную дозу (из расчета на единицу веса свинки). Температура от 39,2° поднялась до 41° и вернулась к норме через 12 часов.

АНТИТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛОШАДИНОЙ СЫВОРОТКИ, ПРИГОТОВЛЕННОЙ СПУСТЯ 6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ НАЧАЛА ИММУНИЗАЦИИ И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ 950 см³ ТОКСИНА

Свинка P, вес 230 г. Токсина 1,5 см³, сыворотки 1 см³ подкожно		Свинка O, вес 250 г. Токсина 1,5 см³ подкожно	
Время	Температура	Время	Температура
Инъекция		Инъекции	
10 час. утра	39,2°	10 час. утра	39,0°
11 час. »	39,4	11 час. »	38,2
12 час. »	38,6	12 час. »	36,8
2 часа п. п.	38,8	2 часа п. п.	35,4
4 часа »	39,4	4 часа »	34,6
6 час. »	39,4	6 часа »	32,
9 час. »	39,8	9 час. »	29,2
Здорова		10 ч. 30 м.	смерть

Свинка R, вес 295 г. Токсина 4 см³, сыворотки 2 см³ подкожно		Свинка S, вес 318 г. Токсина 4 см³ подкожно	
Время	Температура	Время	Температура
Инъекция		Инъекция	
10 ч. 10 м. утра	39,0°	10 ч. 20 м. утра	38,8°
11 час. »	38,4	11 час. »	36,8
12 час. »	36,6	12 час.	32,0
2 часа п. п.	36,4	2 часа п. п.	28,4
4 часа »	38,2	2 ч. 40 м. »	смерть
6 час. »	39,5		
9 час. »	39,8		
На следующее утро	40,4		
На следующий вечер	39,6		
Здорова			



ИССЛЕДОВАНИЯ НАД ПРОИСХОЖДЕНИЕМ АНТИТОКСИНОВ

О ВЛИЯНИИ ОРГАНИЗМА НА ТОКСИНЫ*

После[102] многочисленных исследований за долгий период времени наука приобрела точные познания о судьбе микробов в организме животных, восприимчивых или невосприимчивых к их патогенному действию. Многими учеными всего света теперь хорошо установлено, что главное препятствие, встречаемое патогенными микробами в невосприимчивом организме, есть целая серия амебоидных клеток, которые захватывают паразитов, убивают их и переваривают внутри себя. Все же другие средства защиты организма против микробов играют лишь второстепенную роль[103]. Факты эти могли быть доказаны с помощью довольно простых методов, а именно методом культур и микроскопическим исследованием; и тем не менее было очень трудно устранить все возражения и сомнения, возникавшие по этому вопросу

Гораздо труднее ответить на вопрос о том, *что происходит с растительными и животными ядами под влиянием организма*? Благодаря замечательному открытию Беринга и Китазато было доказано, что некоторые микробные токсины, попав в организм млекопитающих, влекут за собою образование антитоксинов, которые находятся главным образом в кровяной сыворотке. Но не был еще достаточно изучен вопрос о том, *где и каким*

---

* Доложено было на XII Международном съезде врачей в Москве в 1897 г.

образом животный организм вырабатывает антитоксин и по каким законам совершается образование этого последнего.

С целью насколько возможно больше уяснить этот вопрос я в продолжение более двух лет вел исследования о влиянии организма на токсины, употребляя при этом сравнительный метод.

I

Как действуют бактерии и низшие грибы на токсины? Бульон, содержащий бактериальные токсины, как дифтерийный, холерный, туберкулезный или же абрин, или, наконец, змеиный яд, такой бульон может служить прекрасной питательной средой для многих бактерий. Если фильтрацией отделить питательные жидкости от бактерий, которые в них жили и развивались в продолжение многих дней, недель и месяцев, то можно убедиться, что влияние бактерий на токсины очень различно. Есть бактерии, которые скорее их усиливают, чем ослабляют. Так, тетанический бульон очень долго сохраняет всю силу своей вирулентности после того, как в нем жили бактерии, выделенные из воздуха и по форме похожие на *B. coli*. Кроме того, выделение некоторых одноклеточных организмов увеличивает производительность токсинов некоторых бактерий. Так, например, холерный вибрион, посеянный в бульон, служивший до этого питательной средой для некоторых видов, вырабатывает более активный токсин, чем в том случае, если будет расти в обыкновенном бульоне. Вполне понятно, что влияние микробов на образование токсинов или на токсины, выработанные уже ранее, представляет большой интерес в изучении заболеваний, развивающихся в среде, богатой микробами, как кишечный канал, вагина и т. д.

Гораздо многочисленнее микробы, ослабляющие токсины. Так, тетанический бульон значительно ослабляется вследствие развития в нем в продолжение нескольких дней самых разнообразных бактерий: сильно аэробных, как группа *B. mesen-*

tericus или *B. subtilis*, или аэробных, как, например, бацилла симптоматического карбункула. В конце концов токсин этот совсем теряет способность вызывать тетанус даже у наиболее восприимчивых к нему животных.

Беринг показал, что и дифтерийный токсин, более стойкий, чем тетанический, также может быть разрушен различными микробами.

Среди бактерий, разрушающих токсины, первое место занимает одна бацилла из группы *B. subtilis*, выделенная из человеческого желудка. Она образует овальные споры и отличается выделением черного пигмента. По исследованиям О. Н. Мечниковой, эта бацилла способна разрушать в 2—4 недели значительное количество абрина. Последний представляет собой растительный яд, гораздо более стойкий, чем вышеупомянутые бактериальные токсины.

Токсины, ослабленные или разрушенные бактериями, могут иногда служить вакциной против активного токсина, но никогда не приходилось нам получать из токсина настоящий антитоксин под влиянием бактерий. Кальмет изучал действие упомянутой выше черной бациллы (которую мы ему дали) на змеиный яд. Микроб этот быстро разрушает яд, но никогда не превращает его в вакцину и еще менее в действительный антитоксин, т. е. яд никогда не проявляет антитоксического действия, если его смешать с активным токсином.

Можно считать установленным фактом — разрушение токсинов некоторыми микробами и неполучение антитоксинов под влиянием последних. Предположение, что возможно приготовить антитоксины под влиянием действия микробов должно быть оставлено[104].

Такое же действие, как и бактерии, производят некоторые грибы — Ysaria и Sporotrichon — паразиты насекомых и отлично развивающиеся в щелочных средах, а также виды Torula, выделенные из человеческого организма. И в данном случае токсины более или менее легко разрушаются, но вовсе не образуют антитоксинов.

II

Итак, *только животный организм способен производить антитоксины*. Но свойственна ли эта способность всем животным или она составляет привилегию только высших животных? Решение этого вопроса мы пытались получить главным образом с помощью *тетанического токсина*, впрыскиваемого суставчатоногим, способным долго жить при высоких температурах, выше 32°. Наилучшие результаты были получены со скорпионом и с личинками *Oryctes nasikornis*. Животные эти не чувствительны к громадным количествам тетанического токсина и могут в продолжение целых месяцев содержать его в своем организме. Только у скорпионов этот токсин по прошествии недолгого времени (24 часа или несколько дней) выделяется из крови и переходит в печень, которая у него очень объемиста; у личинок же *Oryctes* токсин, можно сказать, вовсе не переходит в органы и в продолжение долгих месяцев остается заключенным в крови. Несмотря на такие различные условия пребывания в организме, тетанический токсин (который медленно выделяется из организма вышеупомянутых суставчатоногих) никогда не образовал антитоксина в моих опытах, продолжавшихся 6 месяцев. Если этот отрицательный результат недостаточен для доказательства того, что беспозвоночные животные неспособны вообще производить антитоксины, он тем не менее точно доказывает, что эти животные совсем не приобретают антитоксических свойств в тех условиях, при которых высшие позвоночные производят антитоксины очень явно.

Нельзя, следовательно, рассчитывать на возможность упростить решение проблемы образования антитоксинов с помощью беспозвоночных, которым впрыснуты токсины в общую полость.

Тетанический токсин, поглощенный пиявками (содержащимися при 32°), может в продолжение целых недель оставаться в их пищеварительном канале и не теряет способности вызывать тетанус.

III

Из вышесказанного следует, что беспозвоночные, у которых фагоцитарная реакция против микробов выражена очень ясно, не способны производить антитоксин хотя сколько-нибудь заметным образом. Эта антитоксическая функция должна, следовательно, считаться уделом позвоночных животных. Так как среди этих последних есть представители, имеющие определенную температуру, или так называемые позвоночные теплокровные, а с другой стороны,— такие, которые принимают температуру окружающей среды, т. е. холоднокровные животные, то надо было прежде всего решить вопрос, способны ли также и низшие позвоночные, т. е. холоднокровные, производить антитоксины? Это тем более необходимо, что некоторые факты, повидимому, указывали на тесную связь между лихорадочной реакцией и образованием антитоксинов.

Рыбы (карп) и амфибии (лягушки) хорошо переносят большие количества тетанического токсина, но при условии, если будут содержаться при низкой температуре. Тот же факт можно было констатировать и для аксолотля.

При таких условиях тетанический токсин сохраняется целыми месяцами в крови вышеуказанных животных, не теряя способности вызывать тетанус у восприимчивых к нему животных, как свинка и мышь. Но если аксолотль и лягушка будут перенесены в температуру 30° и выше, то заболевают тетанусом и погибают от него. Нельзя того же сказать про черепах. Черепахи вообще, и болотные *Testudo lutaria* в частности, переносят хорошо очень большое количество тетанического токсина, впрыснутого под кожу как при низких температурах, так и при 30—37°. Токсин у них вскоре переходит в кровь и остается в ней в продолжение целых месяцев. Выделение этого токсина происходит чрезвычайно медленно, так что кровь, взятая спустя месяцы, сохраняет способность вызывать тетанус, хотя и в меньшей степени, чем вначале.

Мне приходилось наблюдать у черепах, сохраняемых при 36°, появление обильных транссудатов в брюшной полости. Эта жидкость, очень бедная форменными элементами, оказывалась в высшей степени способной вызывать тетанус. Вследствие этого следует предположить, что токсин сохраняется в кровяной плазме и вместе с нею переходит в транссудат.

Вот, следовательно, пример холоднокровного позвоночного, нечувствительного к тетаническому токсину и в то же время сохраняющего его в активном состоянии в своем организме в продолжение целых месяцев и все-таки не производящего антитоксина.

Молодые кайманы (*Alligator missisipicus* в 500 г) оказываются уже способными производить антитоксин. Эти животные выдерживают без вреда значительные дозы тетанического токсина (например, дозу, достаточную, чтобы убить 6000 мышей), но не обнаруживают никакой термической реакции и сохраняют в своей крови токсин довольно долгое время. По прошествии месяца и более кровь не обнаруживает ни токсических, ни антитоксических свойств, но спустя два месяца (58 дней) она оказывается обладающей несомненным антитоксическим свойством.

Итак, вот *первый пример образования антитоксинов в животном царстве*. Молодой кайман, животное холоднокровное, неспособное проявить какую-либо лихорадочную реакцию и невосприимчивое к тетаническому токсину, оказывается уже способным выработать антитетанин. Эта способность гораздо более развита у более взрослых кайманов, длиною в 1 м и более и весящих 5 кг и более. Через несколько дней их кровь антитоксична, а через 24 часа после впрыскивания сильной дозы тетанического токсина* она начинает уже проявлять несомненные антитоксические свойства. Через 8 дней после впрыскивания кровь каймана проявляла антитоксические свойства в такой малой дозе, как 0,0005 см³.

* Кайману в 4900 г вводят количество тетанического токсина, достаточное, чтобы вызвать тетанус у 600 000 мышей.

Но эти антитоксические свойства развиваются только при том условии, если кайманы будут находиться при температуре выше 30° (32—37°). Если же они содержатся при 20°, то тоже отлично притивостоят тетаническому токсину; кровь их по прошествии некоторого времени освобождается от токсина, но не производит антитоксина даже и по прошествии месяца. Вот основание, в силу которого я в своих опытах над беспозвоночными должен был употреблять главным образом виды, способные жить при температуре выше 30°.

Крокодилы оказываются наилучшими производителями тетанического антитоксина; они способны давать также и холерный антитоксин, как это мне удалось показать в нескольких опытах, выполненных вместе с д-ром Салимбени. Уже через 6 дней после впрыскивания сильной дозы растворимого холерного токсина кровь одного каймана, длиною немного более метра, проявляла очень ясно антитоксические свойства.

IV

Итак, оказывается, что Sauropsidae первые проявляют несомненную антитоксическую функцию. Появление этого свойства не сопровождается никакой термической реакцией организма, как это доказал целый ряд опытов, выполненных мною для выяснения этого вопроса.

Из теплокровных Sauropsidae я изучал курицу, у которой в 1891 г. Вальяр доказал существование в крови антитетанических свойств, развивающихся после впрыскивания сильных доз токсина.

Куры обнаруживают довольно слабую и временную гипотермию каждый раз после введения тетанического токсина в их организм. Повышения температуры, хотя оно, говоря вообще, и свойственно курам, мне никогда не приходилось наблюдать при этих условиях. Часто также температура остается нормальной; не обнаруживается ни малейшей гипетермии. Но рядом с таким полным отсутствием лихорадочной реакции постоянно

наблюдал после каждого впрыскивания токсина более или менее продолжительный гиперлейкоцитоз. Вальяром было доказано, что кровь кур, которым впрыснули тетанический токсин, бывает способна в продолжение нескольких дней вызывать тетанус. При количественном измерении этого свойства крови оказывается, что весь или почти весь тетанический токсин, впрыснутый в брюшную полость, переходит в кровь и остается там без изменения в продолжение различного числа дней. Убивая кур за этот период времени, можно доказать, что их внутренние органы постольку тетаничны, поскольку они заключают кровь. Органы, бедные кровью, как мускулы, головной и спинной мозг, не вызывают тетануса, тогда как полнокровные органы, как селезенка, печень, почки, щитовидная железа и костный мозг, вызывают тетанус, если только они не были освобождены от крови. Изо всех органов *только половые железы, яичники и семенные железы фиксируют некоторое количество впрыснутого токсина*. Совсем молодые семенные железы или яйца, не содержащие еще и следов желтка, вызывают у мышей при впрыскивании смертельный тетанус. Все эти данные относятся к курам, невосприимчивым к тетанусу; у одного же петуха, который был выставлен на холод и заболел тетанусом, тетанический токсин был обнаружен в спинном мозгу.

У кур — животных, нечувствительных к тетаническому токсину, этот последний фиксируется в крови и в половых железах. С целью точно определить место, где именно в крови локализуется токсин, сравнивают тетаническое свойство крови в ее целом с таким же свойством экссудатов, гораздо более богатых лейкоцитами. На основании сравнения приходят к выводу, что в экссудате тетанического токсина заключается больше, чем в крови, откуда следует, что этот токсин, по крайней мере отчасти, поглощается лейкоцитами. *Существуют, следовательно, в организме кур клетки, а именно половые элементы и лейкоциты, которые способны фиксировать токсин.*

Способность куриной крови (у кур, которым был впрыснут токсин) вызывать тетанус слабеет с каждым днем и по проше-

ствии недели совсем пропадает даже по отношению к самым восприимчивым млекопитающим. Наступает безразличный период, когда кровь ни токсична, ни антитоксична. Через несколько недель кровь начинает проявлять хотя и слабые, но уже несомненные антитоксические свойства.

Если в течение этого периода времени убивать кур, то можно убедиться, что антитоксические свойства локализованы у них в крови, т. е. в той самой органической жидкости, в которой вначале локализовался тетанический токсин. Малокровные органы вовсе не обладают антитоксическим свойством, тогда как полнокровные органы обнаруживают это свойство все время, пока не лишены крови. При этом можно еще раз констатировать исключение, представляемое половыми железами, а именно *яичниками*, которые обнаруживают несомненное антитетаническое действие. Самые молодые яички, едва достигшие 2—3 мм, проявляют очень ясно выраженные антитоксические свойства, если будут вспрыснуты мышам вместе со смертельной дозой тетанического токсина. Интересно знать, *сами ли эти яички производят антитоксин или они заимствовали его у крови?* Для решения этого вопроса я прививал новым курам антитетаническую сыворотку лошадей и, убивая их, пробовал определить локализацию антитоксина. Эти опыты показали мне, что из всех органов только яичничи поглощают впрыснутый антитетанин, бóльшая же часть этого последнего остается в крови. Очевидно, таким образом, что антитоксин яичников тоже происходит из крови. К тому же сравнительное измерение антитоксичности крови и куриных яичек показало, что кровь заключает гораздо более антитетанина, чем клетки яичника.

На основании фактов, краткое описание которых я только что представил, можно заключить, что *тетанический антитоксин производится самою кровью, так как в органах (за исключением половых желез) не находят ни токсина, ни антитоксина*[105].

Из сравнительных опытов над кровью, перикардиальной жидкостью и перитонеальной лимфой морских свинок, которые были иммунизированы против тетануса и кровь которых была

сильно антитоксична, следует, что бо́льшая часть антитоксина находится в плазме жидкостей организма.

Вопрос о месте образования антитоксина, т. е. о том, производится ли он клеточными кровяными элементами, поглощающими токсин,— составляет предмет особой, еще неоконченной работы.

Резюмируя данные, изложенные в этой статье, мы можем сделать следующие заключения:

1) *Низшие растения, как бактерии и грибы, могут разрушать токсины и превращать их в вакцину, но они никогда не производят антитоксинов.*

2) *Беспозвоночные не способны производить антитоксинов в сколько-нибудь заметном количестве.*

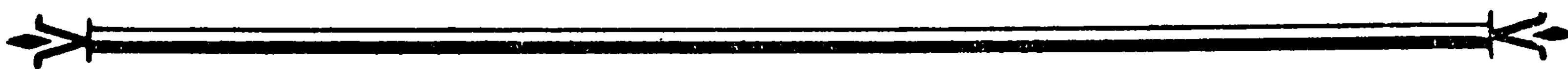
3) *Образование антитоксинов в животном царстве начинается с крокодилов, у которых эта способность сильнее развита, чем у более высших животных, как млекопитающие.*

4) *Антитоксическое свойство не может быть рассматриваемо как какая бы то ни было лихорадочная реакция.*

5) *Антитоксическая способность у кур находится в крови.*

6) *Невозможно допустить, чтобы естественный иммунитет зависел от антитоксических свойств.*

7) *Антитоксические свойства в животном царстве гораздо менее древнего происхождения, чем фагоцитарная реакция.*



ИССЛЕДОВАНИЯ О ВЛИЯНИИ ОРГАНИЗМА НА ТОКСИНЫ

Сообщение второе[106]

ВЛИЯНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА СТОЛБНЯЧНЫЙ ТОКСИН

Исследования[107], изложенные в моем первом сообщении о токсинах, побудили меня приняться за более детальное изучение феноменов, происходящих в организме соропсид (Sauropsidae) вообще и кур в частности после введения столбнячного токсина.

Во время этих экспериментов, произведенных в течение последних двух лет, я часто имел случай изучать действие столбнячного токсина на мышей, которым я вводил одновременно или с токсином немного раньше частицы головного или спинного мозга черепах или кур; я уже сообщал в моей первой статье, что я не обнаружил антитоксического действия этих органов.

Так как это утверждение оказывается в противоречии с открытыми недавно Вассерманом и Такаки* интересными данными, обещавшими пролить свет на вопрос о происхождении антитоксинов, я принялся за изучение влияния центральной нервной системы на столбнячный токсин.

Для выяснения кажущегося противоречия между результатами опытов Вассермана и Такаки, работавших с мозгом морских свинок, и моими, проведенными над центральной нервной системой черепах и кур, я сначала занялся сравнительным

* Berliner klin. Wochenschr., 1898, N 1.

изучением влияния центральной нервной системы на столбнячный токсин.

Я смог подтвердить обоснованные и интересные эксперименты Вассермана и Такаки: мозг морской свинки, растертый в стерильной воде или в физиологическом растворе поваренной соли и введенный в смеси с несколькими смертельными дозами столбнячного токсина, предохраняет от столбняка чувствительных к нему животных — морскую свинку и мышь. Минимальные дозы мозга оказывают уже заметное действие; например, 8 мг мозга нормальной морской свинки могут предохранить мышей против безусловно смертельной дозы (для нормальных мышей) столбнячного токсина.

Мозг морской свинки производит это антитоксическое действие не только у мыши, но и у морской свинки.

Даже мозг, взятый у животных, смертельно больных столбняком, действует против столбнячного токсина в том случае, если его вводят свежим животным в смеси с этим токсином. Так, 36 мг мозга, взятого от морской свинки с генерализованным столбняком, предохранили белого мышонка против смертельного столбняка. Аналогичные наблюдения были сделаны с мозгом мышей, пораженных столбняком. Итак, мозг этих грызунов, исключительно чувствительных к столбняку, обладает таким замечательным действием, а центральная нервная система животных, невосприимчивых или мало восприимчивых к столбняку, не проявляет никакого антитоксического действия или проявляет его в очень слабой степени.

Спинной мозг черепах (*Testudo lutaria* и *Testudo pusilla*), введенный мышам в смеси со слабыми дозами столбнячного токсина, не только не мешает развитию смертельного заболевания, но даже не замедляет течения болезни и наступления исхода ее. Головной мозг этих рептилий замедляет наступление заболевания столбняком, но не препятствует его развитию и смерти.

Центральная нервная система курицы, несравненно менее чувствительной к столбняку, чем морская свинка или мышь,

производит более слабое действие на столбняк у мышей. И в данном случае спинной мозг не оказывает действия, а головной мозг, если и не мешает развитию столбняка, то замедляет ход болезни и превращает острый и смертельный столбняк в хроническое и излечиваемое заболевание. Однако, чтобы получить этот эффект, надо пользоваться только слабыми дозами токсина, вызывающими смерть контрольных животных на 3—5-й день.

Эти данные объясняют, почему в моих опытах последних лет я не мог уловить антитетанический эффект центральной нервной системы изучаемых соропсид.

На основании данных, которые я резюмировал, можно заключить, что антитетаническое действие центральной нервной системы не имеет ничего общего с иммунитетом животных, мозг которых исследуется, а скорее находится в связи с чувствительностью к столбняку. Чем чувствительнее животное к столбнячному токсину, тем эффективнее действие его центральной нервной системы против этого яда.

Чтобы проверить эту гипотезу, я обратился к лягушкам, очень чувствительным к столбняку. Правда, при низких температурах лягушки заболевают только после значительных доз токсина, но при 37° (или около этого) бывает достаточно очень небольших доз, чтобы вызвать у них смертельный столбняк. Поэтому мои попытки вакцинировать лягушек против столбнячного токсина, увенчались успехом из-за повышенной чувствительности к столбняку этих земноводных.

Итак, мозг лягушек (*Rana fusca*) совсем не эффективен против столбнячного токсина при совместном введении мышам мозга и токсина.

Следовательно, на основании моих исследований можно заключить, что антитетаническое действие центральной нервной системы является преимуществом млекопитающих. Центральная нервная система курицы менее активна, у черепахи она дает только слабый эффект; у лягушек не проявляет никакого антитоксического действия[108].

В связи с указанным можно притти к заключению, что *открытие Вассермана и Такаки не может объяснить причину естественного иммунитета против столбняка*. Уже предыдущие исследования показали, что этот иммунитет не может быть связан с антитоксическим действием крови. Только что представленные данные доказывают, что он также не может быть объяснен антитоксическим действием центральной нервной системы. Следовательно, представленное в моем первом сообщении положение, что *естественный иммунитет не зависит от антитоксических свойств*, получает подтверждение. Но может быть, приобретенный иммунитет сводится к антитоксическому действию центральной нервной системы животных, вакцинированных против столбняка? Неопубликованные работы Ру и Вальяра над иммунизированными кроликами, а также мои исследования над курами, кровь которых приобрела антитоксические свойства вследствие инъекции столбнячного токсина, не говорят в пользу этой гипотезы. Но так как проблема трудна и сложна, оказалось необходимым искать новые данные, способствующие ее освещению.

Так как элементы, производящие антитоксин, могут одновременно содержать токсин или токсоид Эрлиха, то эти вещества способны замаскировать антитоксическое действие центральной нервной системы животных, которым введены большие дозы столбнячного токсина. Вот почему назрела необходимость сравнительного изучения антитоксической способности жидкостей организма и центральной нервной системы иммунизированных животных, не получавших в течение длительного срока инъекций токсина. Эти опыты мы попытались произвести.

Среди наших кур, получивших столбнячный токсин, нашлась одна, у которой кровь еще обладала антитоксическими свойствами, несмотря на то, что ей почти 8 месяцев (239 дней) не вводился токсин. Часть полушария головного мозга была взята у этой живой курицы, с тем чтобы произвести сравнительное изучение антитоксических свойств этого органа и крови. Опыт показал, что кровь обладала этими свойствами в большей сте-

пени, чем мозг. Например, 10 сантиграмм последнего не предупредили развитие столбняка, а 6 сантиграмм предохранили мышь. Введение слабого столбнячного токсина (смерть на 5-й день) в смеси с 0,05 г мозга погубило мышь одновременно с контрольной. И все-таки это количество мозгового вещества нормальной курицы иногда способно оказать некоторое влияние (слабое) на развитие столбняка.

Операция удаления части мозга, как правило, переносится хорошо. Кровь, взятая у курицы на следующий день, показала значительный лейкоцитоз, а через 2 дня после удаления части полушария ее антитоксическая сила повысилась. 3 сантиграмма неразведенной крови помешали развитию столбняка у мыши, следовательно, ее антитоксические свойства удвоились.

Оперированная курица наблюдалась 7 дней, затем была убита для изучения антитоксических свойств органов. Кровь оказалась менее антитетанична, чем через день после операции и даже до последней. 3 сантиграмма не мешали развитию столбняка, и даже двойная доза (0,06 г) была недостаточна, чтобы полностью предохранить мышей: они заболели легким столбняком и быстро оправились.

Мозговое вещество оказалось более эффективным. Правда, примененные дозы не предупреждали столбняка, но замедляли развитие болезни. Антитетанические свойства головного мозга оказались аналогичными таковым в цельной крови. Напротив, спинной мозг не проявил антитоксического действия в дозах, соответствующих активным дозам крови и головного мозга.

Из всех внутренних органов (мускулы, печень, селезенка, почки, костный мозг, яичники) яичники, состоящие из молодых яйцеклеток, содержащих белый вителлин, оказались наиболее эффективными. 10 сантиграммов этого вителина предохранили мышь против дозы столбнячного токсина, убивающей контрольную в 3—4 дня. Значит, яичник обладал бо̀льшими антитетаническими свойствами, чем спинной мозг.

Данные, которые я резюмировал, не позволяют заключить, что центральная нервная система является единственным и

основным источником столбнячного антитоксина у курицы, получившей токсин. Если бы это было так, то непонятно, почему кровь — жидкость, заключающая в себе много больше воды, чем нервная система, обладала бы таким же антитоксическим действием или более выраженным, чем головной мозг и спинной мозг. Недостатком опыта, который я изложил, является то, что антитоксические свойства крови были слабо выражены; поэтому я взял вакцинированную морскую свинку, у которой антитетанические свойства жидкостей организма были сильнее и которая по другим причинам имела большее преимущество для эксперимента.

Эта свинка была вакцинирована против столбняка в 1895 г. и получила последнюю инъекцию токсина почти 2 года назад (точно: за 23 месяца и 12 дней перед операцией). Несмотря на этот продолжительный срок, ее кровь обладала настолько выраженными антитоксическими свойствами, что в количестве 0,0002 см^3 предохраняла от смертельного столбняка (контрольные животные погибали на 3—4-й день), а несколько бо́льшие дозы препятствовали заболеванию столбняком.

С целью изучения антитоксического действия жидкостей организма (для сравнения с таковым внутренних органов) я вызвал у указанной свинки перитонеальный экссудат введением 10 см^3 физиологического раствора поваренной соли. Через 22 часа я извлек опалесцирующий экссудат, содержавший 118 000 лейкоцитов в 1 мм^3 (из которых 46% оказались большими мононуклеарами). Его антитетаническая способность по сравнению с кровью оказалась по крайней мере в 2 раза сильнее: 0,0002 см^3 препятствовали развитию столбняка, а при введении 0,0001 см^3 мыши заболевали легкой формой столбняка, от которого выздоравливали через несколько дней.

Через 3 дня была взята новая порция перитонеального экссудата. На этот раз последний оказался геморрагическим, содержал 43 800 лейкоцитов в 1 мм^3 и обладал таким же антитетаническим действием, как и кровь, о которой я упомянул выше.

На следующий день после последней пробы перитонеального экссудата было извлечено немного вещества из полушарий мозга; операция хорошо перенесена свинкой. Извлеченная мозговая масса была растерта с физиологическим раствором, простерилизована, смешана со столбнячным токсином и введена в мышцу бедра белых мышей. Опыт, произведенный на целой серии мышей, показал, что головной мозг оказался менее эффективным, чем кровь и перитонеальный экссудат. Чтобы предохранить мышь от столбняка, потребовалось в 25 раз большее количество мозга (0,005 г), чем перитонеального экссудата. Половина этой дозы (0,0025 г) не препятствовала развитию столбняка от дозы токсина, убивающей контрольных животных через 3—4 дня. Дозы мозгового вещества, соответствующие безусловно антитоксическим дозам крови (0,0003—0,0006 г), не предохраняли мышей от сильного хронического столбняка, а количества мозгового вещества, соответствующие эффективным дозам перитонеального экссудата (0,00015 г), только задерживали наступление смерти на 2 дня.

Так как морские свинки часто переносят операцию удаления частей мозга хуже, чем куры, я убил свою свинку, несмотря на ее хорошее состояние, через 2 дня после экстирпации части полушария.

Я изучил кровь (количество лейкоцитов 18 200 в 1 мм^3), геморрагический перитонеальный экссудат (25 400 лейкоцитов в 1 мм^3, из которых 28% — большие мононуклеары) и жидкость перикарда (4500 лейкоцитов, из которых 47% микрофагов). Две первые жидкости обладали одинаковой антитетанической силой и более активной, чем до операции над мозгом. После последней произошло усиление антитоксических свойств, как в опыте с кровью кур.

Кровь и перитонеальный экссудат в дозе 0,00012 см^3 не предохраняли от столбняка, но болезнь протекала легко и кончалась выздоровлением. Даже половина этой дозы (0,00006 см^3) не препятствуя развитию сильного столбняка, содействовала полному выздоровлению. Перикардиальная жидкость оказалась

значительно менее эффективна, чем две другие жидкости, но препятствовала развитию сильного и смертельного столбняка даже в дозе 0,00012 $см^3$.

Кроме центральной нервной системы (головной и спинной мозг), наличие антитетанических свойств было изучено в печени, селезенке, костном мозгу, почках и надпочечниках. Головной и спинной мозг показали одинаковую антитоксическую силу, значительно более слабую, чем кровь и другие жидкости организма. Даже 0,0019 г мозгового вещества и 0,0018 г спинного мозга не предохраняют от развития сильного столбняка после введения доз токсина, убивающих половину контрольных животных в течение 4—5 дней.

Несмотря на инъекцию 0,00095 г мозга, мышь погибла от столбняка на 2 дня позднее контрольной, а мышь, получившая половину этой дозы (0,00047 г), погибла от столбняка прежде контрольной. Мозг этой мыши обладал в 10 раз более слабым антитетаническим действием, чем кровь и перитонеальный экссудат.

Так как свинка подверглась тотальному обескровливанию, ее внутренние органы содержали мало крови. И все-таки они проявляли более сильное антитетаническое действие, чем центральная нервная система, но более слабое, чем жидкости организма. Из внутренних органов почки содержали наибольшее количество антитоксинов, что соответствует данным, полученным Дзержговским у лошадей, иммунизированных против дифтерийного токсина. Печень содержала антитоксина почти в 4 раза больше, чем центральная нервная система. Селезенка и костный мозг обладали наиболее слабыми антитетаническими свойствами. Морская свинка, опыт над которой я только что изложил, дает нам еще более четкие результаты, чем курица. Мы можем сделать следующее заключение: *при самых благоприятных условиях центральная нервная система не является местом образования или скопления антитоксина, откуда последний мог бы переходить в кровь и другие жидкости организма*[109].

Для Вассермана и ряда других ученых, анализировавших результаты своей работы, кажется естественным предположить, что содержание антитоксина в центральной нервной системе соответствует таковому в этих органах при нормальном состоянии организма. Однако нельзя принять эту точку зрения. Уже во время появления в печати работы Вассермана и Такаки, Ру на основании данных, полученных при изучении столбняка мозга Мораксом* в его лаборатории, пришел к заключению, что *процессы*, происходящие *в нормальном мозгу при проникновении столбнячного токсина, отличаются от таковых при введении этого токсина с растертым мозговым веществом*. Действительно, Моракс наблюдал, что столбнячный токсин, введенный в мозг, неминуемо влечет за собой заболевание столбняком, даже если введена только минимальная смертельная доза для кролика при подкожной инъекции.

Факты, изложенные в этой статье, подкрепляют эту точку зрения. Так, мозговое вещество животных в разгаре заболевания столбняком даже в небольших количествах предохраняет от столбняка свежих животных. Мозг морской свинки в нормальном состоянии не предохраняет от минимальной смертельной дозы столбнячного токсина, а растертый и смешанный с той же дозой токсина спасает по меньшей мере 10 свинок. В этом номере «Annales de l'Inst. Pasteur» опубликованы эксперименты Мари, на основании которых он приходит к тем же выводам, так как введение части мозгового вещества кролика со смертельной дозой столбнячного токсина тому же кролику не вызывало столбняка. Таким образом, при этом искусственном иммунитете, вызванном введением мозгового вещества, совершается что-то аналогичное тому, что происходит в опыте с бактерицидными свойствами крови крыс. Эти грызуны легко заражаются сибирской язвой при введении под кожу; кровь животного не оказывает никакого

* Arch. f. exper. Pathol., т. XXXVIII, 1897, стр. 211.

действия и болезнь оканчивается смертью. Но если бактеридии вводятся вместе с небольшим количеством крови крысы, то последняя оказывается резистентной к сибирской язве.

В этом примере искусственного иммунитета, созданного кровью животного, чувствительного к сибирской язве, дело идет о ясно выраженном бактерицидном свойстве крови организма. Применимо ли это утверждение при иммунитете к столбняку после введения мозгового вещества? Это вещество в нормальном состоянии не мешает развитию столбняка, но, может быть, растертое и смешанное со столбнячным токсином, оно способно разрушить этот токсин? Это предположение должно быть отброшено, так как эмульсия мозгового вещества морской свинки более эффективна для мыши, чем для свинки. Действительно, если ввести в мышцы бедра этих грызунов одну и ту же смесь мозгового вещества со столбнячным токсином, то иммунизирующий эффект больше выражен у мыши, чем у морской свинки. *Столбнячный токсин не разрушается размельченным мозговым веществом, и эффективность последнего объясняется воздействием самого организма.* Если наблюдать явления, происходящие в организме после введения одного столбнячного токсина или этого токсина в смеси с мозговым веществом, то можно обнаружить большую разницу. Это различие можно констатировать в любом месте организма, но лучше всего поддается наблюдению передняя камера глаза кролика. После введения одного столбнячного токсина глаз реагирует слабо и сохраняет свое нормальное или почти нормальное состояние. При введении в переднюю камеру того же токсина с небольшим количеством размягченного мозгового вещества происходит сильная воспалительная реакция, заканчивающаяся образованием гипопиона. Эта реакция много сильнее той, которая получается после инъекции одного мозгового вещества.

Смесь столбнячного токсина и мозгового вещества производит значительную воспалительную реакцию в глазу, в тканях бедра и других местах, вызывая скопления лейкоцитов. Уже давно отмечалось, что эти клетки, обладающие способностью

захватывать и разрушать микробов, также способны адсорбировать токсические субстанции.

В моем докладе об иммунитете на Конгрессе в Будапеште[110] в 1894 г.* я настаивал на том, что фагоциты реагируют не только против микробов, но и против ядов.

В статье о холере, опубликованной Ру, Салимбени** и мною, был поднят вопрос об этой роли лейкоцитов при экспериментальном холерном перитоните и была высказана мысль, что лейкоциты переваривают одновременно и микробов и «токсины, которых они содержат». Это действие фагоцитов, направленное против ядов, становится все более очевидным, и очень возможно, что оно проявляется при искусственном иммунитете против столбняка, полученного после введения мозгового вещества. Мы надеемся в одном из ближайших сообщений вернуться к этому вопросу, представляющему общий интерес.

* Ann. de l'Inst. Pasteur, 1894, стр. 719.
** Там же, 1896, стр. 272.

ИССЛЕДОВАНИЯ О ВЛИЯНИИ ОРГАНИЗМА НА ТОКСИНЫ

Сообщение третье

СТОЛБНЯЧНЫЙ ТОКСИН И ЛЕЙКОЦИТЫ

С начала[111] организации микробиологической секции на международных гигиенических конгрессах вопрос об иммунитете не сходит с повестки дня. Вначале внимание было сосредоточено на проблеме иммунитета к микробам. На конгрессе в Лондоне[112] этому вопросу было посвящено целое заседание, и вы помните глубокое расхождение приверженцев гуморальной и целлюлярной теорий иммунитета. Бухнер, об отсутствии которого мы сегодня очень сожалеем, представил с присущей ему ясностью свое мнение об иммунитете в инфекционных болезнях. Согласно его мнению, этот иммунитет зависит от бактерицидного действия жидкостей организма и связан с постоянным присутствием в крови алексинов в количестве, достаточном для разрушения микробов *.

На конгрессе в Будапеште[113] Бухнер** представил свою измененную теорию, по которой он считает лейкоциты продуцентами алексинов, не присутствующих постоянно в жидкостях, а секретируемых лейкоцитами по мере надобности для защиты организма от микробов.

В своем последнем сообщении Бухнер*** уже считает, что субстанция, выделяемая лейкоцитами, не разрушает микробов

* Münchner med. Wochenschr., 1891, N 32, 33.

** Там же, 1894, № 37, 38.

*** Там же, 1897, № 47.

в жидкостях организма, а только периодически влияет на химизм микробных клеток. После этого ослабления болезнетворные агенты могут захватываться фагоцитами и подвергаться внутри этих клеток разрушающему действию бактерицидных веществ.

Бухнер отмечает сам, что его измененная теория приближается к фагоцитарной. Школа Бушара, которая длительное время была в оппозиции к фагоцитарному учению, в последнее время сделалась более уступчивой. В лице Роже* эта школа заявила на конгрессе в Москве[114], что «без вмешательства фагоцитов микробы развивались бы так же, как в сыворотках вне организма, и что болезнь, даже замедленная в своем течении или ослабленная, все же могла бы разразиться».

Последние работы из лаборатории Дени и Лувена еще определеннее высказываются в этом направлении. Недавно появилась статья Маршана** об иммунитете к стрептококку, где автор всецело присоединяется к фагоцитарной теории.

Институт инфекционных болезней в Берлине сохраняет свою более чем сдержанную позицию по отношению к этой теории, однако без прежних нападок. Основной аргумент, на котором базируется эта школа, — внеклеточное разрушение микробов в брюшной полости, блестяще доказанное Р. Пфейффером. Вот почему многочисленные работы Берлинского института направлены почти исключительно на изучение проявлений иммунитета в брюшной полости, и надо признать, что это внеклеточное разрушение происходит только в брюшине при определенных условиях. В брюшной полости, как и в других местах организма (под кожей, в глазу и т. д.), предварительно подготовленных, разрушение микробов происходит внутри фагоцитов в полном соответствии о фагоцитарной теорией.

Беринг*** в своем сообщении по общим вопросам иммунитета уделил большое внимание фагоцитозу в иммунитете

* Etudes sur l'immunité, Paris, 1897, стр. 29.

** Archives de méd. expér., 1898, стр. 253.

*** Статья «Immunität» в Real-Encyklopädie Eulenburg, 3 изд., т. XI, 1897.

против микробов. Но он упорно настаивает, что в иммунитете к токсинам влияют другие факторы и что нередко фагоцитоз проявляется после предварительного действия антитоксинов*. Не входя в детали вопроса, мы можем заключить, что реакция фагоцитов как средство защиты организма от микробов является общепризнанной. Это настроение чувствовалось уже на конгрессе в Будапеште в 1894 г., где оппозиция была менее резка, чем на предшествовавших конгрессах в Лондоне и Вене.

Однако наука не могла удовлетвориться утверждением полученных результатов, необходимо было углубить изучение иммунитета. Помимо фагоцитов, среди факторов, привлекших особое внимание ученых, надо прежде всего отметить антитоксические свойства организма, с которыми мы познакомились благодаря открытию Беринга. Так как микробы приносят вред главным образом своими токсинами, то агенты, разрушающие эти токсины, имеют особо важное значение. Со времени моих исследований о невосприимчивости кроликов к пневмоэнтериту свиней я указывал на аналогию между реакцией фагоцитоза против живых микробов и против токсина**.

Два года позднее, на конгрессе в Будапеште, я счел возможным высказать мнение***, что фагоциты реагируют против микробных токсинов и даже против таких неорганических ядов, как мышьяк.

С тех пор несколько сотрудников Института Пастера, а именно Ру и я сам с некоторыми учениками, из которых я назову Шатенэ, Мари и Безредку, много работали над вопросом о судьбе токсинов в организме и о роли лейкоцитов в защите против ядов.

Принимая во внимание, что микробы вырабатывают яды, а фагоциты поглощают неповрежденные микробные клетки, можно притти к заключению, что фагоциты адсорбируют то-

---

* Deutsche med. Wochenschr., 1898, N. 5.

** Ann. de l'Inst. Pasteur, 1892, стр. 308

*** Там же, 1894, стр. 719, 721.

ксины. При изучении холерного антитоксина Ру, Салимбени и мною было установлено, что фагоциты поглощают и переваривают холерный токсин*. Легко понять, насколько трудно подобное изучение при невозможности точно определить наличие бактериальных токсинов в тканях и клетках. И все-таки нам удалось доказать адсорбцию столбнячного токсина лейкоцитами курицы**.

Вызывая образование экссудатов у кур, получивших предварительно этот токсин, я мог убедиться, что этот экссудат гораздо богаче лейкоцитами, чем кровь, а также более токсичен.

С другой стороны, я наблюдал более или менее выраженный фагоцитоз вследствие введения курам несмертельных доз столбнячного токсина.

Эта лейкоцитарная реакция как следствие введения в организм столбнячного токсина имеет место не только у животных очень резистентных, как, например, курица, но также и у морских свинок — млекопитающих, наиболее чувствительных к столбнячному токсину. Даже после введения нескольких смертельных доз появляется выраженный лейкоцитоз, и только после увеличения этой дозы в 100 раз число лейкоцитов стабилизируется или уменьшается. Эти данные указывают на то, что самый чувствительный организм дает реакцию на столбнячный токсин.

Как лейкоциты курицы, численно увеличившиеся после инъекции столбнячного токсина, адсорбируют этот яд, так, возможно, и лейкоциты морской свинки захватывают его во время гиперлейкоцитоза.

Однако доказать это трудно из-за повышенной чувствительности свинок и невозможности ввести им достаточно большие дозы токсина для проверки экссудатов на животных. Для того чтобы притти к определенным результатам, надо было прибегнуть к косвенным доказательствам.

---

* Ann. de l'Inst. Pasteur, 1896, стр. 272.

** Там же, 1897.

У всех в памяти интересные эксперименты Вассермана и Такаки*, в которых они констатировали отсутствие активности столбнячного токсина, введенного вместе с мозговым веществом. Вассерман, руководимый убедительной теорией Эрлиха — ученого, обогатившего наши знания о невосприимчивости к токсинам, предположил существование в центральной нервной системе нормальных животных антитоксина, сходного с искусственным антитоксином, открытым Берингом и Китазато в крови животных, вакцинированных против столбняка.

Вассерман и многочисленные ученые, изучавшие этот вопрос, предполагают, что антитоксин нормального мозгового вещества, введенного мышам, резорбируется в организме и, соединяясь в крови со столбнячным токсином, нейтрализует его, как это имеет место для антистолбнячной сыворотки.

Отметим, во-первых, что это действие крайне лимитировано пространством и временем. Чтобы воспрепятствовать интоксикации, необходимо смешать мозговое вещество со столбнячным токсином. Если оба вещества будут введены отдельно, эффект окажется ничтожным или будет отсутствовать.

Мари** доказал, что при введении мозгового вещества в заднюю лапу кролика, а токсина — в другую лапу животное заболевает столбняком и погибает наравне с контрольным. Больше того, если вводить под кожу наружной поверхности бедра морской свинки мозговое вещество в количестве, способном нейтрализовать несколько смертельных доз столбнячного токсина, а под кожу внутренней поверхности того же бедра — смертельную дозу этого токсина, то свинка заболевает столбняком и погибает. Следовательно, антитоксическое действие мозгового вещества не распространяется даже на близкое расстояние; действие его строго локализовано.

Этот результат подтверждается в другом эксперименте. В брюшную полость морской свинки вводится эмульсия мозго-

* Berliner klin. Wochenschr., 1898, N 1, стр. 4, 5.
** Ann. de l'Inst. Pasteur, 1898, стр 93.

вого вещества. На следующий день ей вводят в заднюю лапку столбнячный токсин. Свинка погибает от столбняка, так же как и контрольная.

Действие мозгового вещества ограничено также временем. Когда столбнячный токсин вводится через 24 часа после мозговой субстанции и в одно и то же место, например, в брюшную полость морской свинки, животное предохраняется от столбняка. Если выжидают дольше и вводят токсин через 48 часов или еще позднее, свинка неминуемо заболевает столбняком и погибает.

Эта серия опытов доказывает ограниченное местное действие мозгового вещества и разницу между этим феноменом и действием антистолбнячной сыворотки. Уже доказано работами Ру и Бореля, напечатанными в этом номере, и исследованиями Кнорра* и Блюменталя**, что столбнячный токсин, смешанный с размельченным веществом мозга, фиксируется последним. Это явление объясняет необходимость близкого контакта этих субстанций для предохранения животного от заболевания столбняком.

Столбнячный токсин, введенный в смеси с растертой мозговой субстанцией, находится в организме в фиксированном состоянии. Однако эта фиксация не перманентна и сама по себе недостаточна, чтобы помешать развитию столбняка.

Как я указал в предыдущей работе***, токсин при этих условиях не разрушается и может проявить свое действие. Мозговое вещество кролика и морской свинки оказывается эффективнее для мыши, чем для морской свинки. Доза смеси мозгового вещества и двух смертельных доз столбнячного токсина для свинки и 20 смертельных доз для мыши оказывается токсичнее для первой. У этого животного смесь, введенная в мышцы бедра, вызывает тяжелое заболевание столбняком, а у мышей

* Münchner med. Wochenschr., 1898.

** Deutsche med. Wochenschr., 1898, N 12, стр. 187.

*** Ann. de l'Inst. Pasteur, 1898, стр. 89.

дает ничтожные явления или реакция отсутствует. Из этих опытов я вывел заключение, что мозговое вещество не разрушает столбнячного токсина и что действие последнего лимитировано самим организмом.

Но в приведенных мною опытах исследование велось на разного вида животных. Поэтому можно возразить, что мозг влияет на токсин и жидкости организма морской свинки иначе, чем на мышь. Но влияние организма может быть доказано на одном виде животных. Для этого достаточно ввести эту смесь мозгового вещества и токсина то в мышцы бедра, то в брюшную полость морских свинок. Несмотря на то, что обычно введение столбнячного токсина в брюшную полость более опасно, чем в мышцы бедра, действие смеси более выражено при введении в бедро, чем в брюшину. Как я только что сказал, столбнячный токсин, введенный с мозговым веществом в бедро, дает тяжелое заболевание столбняком; введение той же смеси в брюшную полость не влечет за собой смертельного исхода, и ригидность мышц живота слабо выражена или отсутствует.

Итак, действие мозгового вещества на столбнячный токсин проявляется только местно, и для предупреждения заболевания столбняком необходимо воздействие самого организма. Чтобы выяснить механизм этого действия, введем смесь мозгового вещества и токсина в брюшную полость морских свинок и будем извлекать перитонеальную жидкость при помощи тонких пипеток через несколько минут, часов и даже дней. Во всех случаях мы находим в лимфе большое, а часто огромное количество лейкоцитов, состоящее, к нашему удивлению, только из больших мононуклеаров.

Уже через несколько минут после введения смеси эти макрофаги оказываются заполненными мозговым веществом; часто можно различить только ядро лейкоцита, окруженное миэлиновым веществом и частицами нервных клеток. Через несколько часов после инъекции, иногда даже через 20 минут, нельзя больше обнаружить свободно лежащее мозговое вещество: оно целиком поглощено макрофагами. Эти клетки, нагруженные ча-

стицами мозга, остаются продолжительное время в брюшной полости, и еще через 3 недели после инъекции их находят в перитонеальной лимфе.

Очевидно, внутриклеточное переваривание макрофагами мозгового вещества происходит очень медленно Как было показано, столбнячный токсин фиксирован мозговым веществом, а так как последнее в короткое время захватывается макрофагами, то и токсин также попадает в фагоциты.

Если сравнить эту реакцию мононуклеаров в брюшной полости и в мышцах бедра, то легко констатировать, что в мышцах она проявляется менее интенсивно, чем в брюшной полости. Кроме того, в экссудате бедра преобладают полинуклеарные лейкоциты, плохо адсорбирующие мозговое вещество в отличие от макрофагов, жадно его поглощающих. Поэтому легко понять, почему столбнячный токсин, введенный в смеси с эмульсией мозгового вещества, интенсивнее проявляет свое действие в мышцах бедра, чем в брюшной полости. В мышцах бедра токсин не так скоро соприкасается с фагоцитами и может легче распространиться и вызвать столбнячную интоксикацию. В брюшине токсин быстро захватывается макрофагами и, очевидно, эти клетки мешают развитию токсического действия. Мы приходим к следующему заключению: столбнячный токсин, фиксированный на мозговом веществе, адсорбируется макрофагами и не проявляет своего токсического действия. Таким образом, эти клетки защищают организм от токсинов. Их деятельность можно назвать разрушающей, или фтеротоксической.

Данные, резюмированные мною, вполне согласуются с фактами, уже установленными наукой. После своего открытия Вассерман высказал предположение, что нормальное мозговое вещество фиксирует столбнячный токсин и нейтрализует его действие. Эта интерпретация не может быть принята, как я это доказывал в предыдущей статье о судьбе токсинов в организме. Ру в сотрудничестве с Мораксом и Борелем доказали, что столбнячный токсин, непосредственно вводимый в мозг кроликов в дозах меньше тех, которые вызывают столбняк при

инъекции в мышцы, дает смертельное заболевание столбняком, а частица мозга кролика, растертая и смешанная со столбнячным токсином, производит несомненное предохранительное действие. Эта разница в действии объясняется тем, что при непосредственном введении токсина в мозг последний фиксирует токсин, но лейкоцитарная реакция оказывается недостаточной, в то время как введение смеси токсина и мозгового вещества под кожу, в мышцы или в брюшную полость вызывает значительную и активную лейкоцитарную реакцию. Интересное открытие Вассермана вместо того, чтобы доказать наличие антитоксина в мозговом веществе, привело к описанию действия фагоцитов, направленного против токсинов.

Это действие, которое мы пытались определить в точном опыте, является, по всей вероятности, проявлением общего закона. Мы уже упоминали о поглощении фагоцитами микробов, заключающих в себе токсины. К этой же категории надо отнести наблюдения Вальяра и Венсана* о безвредности столбнячных бацилл, заключающих в себе токсин, но не производящих интоксикации благодаря поглощению лейкоцитами.

Гиперлейкоцитоз, регулярно наблюдаемый после введения несмертельных доз или доз, вызывающих смерть через несколько дней, объясняется также фтеротоксической ролью лейкоцитов, аналогичной антимикробному действию этих клеток.

Уже давно было констатировано, что введение растворимых солей железа влечет за собой выраженную реакцию фагоцитоза. Благодаря легкости обнаружения железа в клетках при помощи микроскопических реакций было доказано учениками Коберта в Дерпте**, что это вещество адсорбируется лейкоцитами и другими фагоцитами и переносится преимущественно в пищеварительный тракт. Но железо не является истинным ядом, поэтому процесс его выделения из организма может служить только подспорьем для изучения выделения веществ более

---

* Ann. de l'Inst. Pasteur, 1891, стр. 26.

** Arbeiten a. d. Pharmakol. Inst. in Dorpat, 1893, 1894

токсичных. Среди последних надо назвать мышьяк, интерес к которому возрастает благодаря легкости, с которой лабораторные животные привыкают адсорбировать его смертельную дозу. Мои опыты по реакции организма на введение мышьяка у приученных кроликов и у контрольных, доложенные на конгрессе в Будапеште, и особенно исследования, еще неопубликованные Безредкой, указывают на активное вмешательство лейкоцитов. В то время как дозы, вызывающие быструю смерть, дают у чистых животных истинный и прогрессирующий гиполейкоцитоз, у приученных животных они производят выраженный гиперлейкоцитоз с преобладанием полинуклеаров. Становится все более вероятным, что фагоциты являются элементами, лучше других сохранившими типовые наследственные амебоидные свойства, и менее чувствительные к токсическому действию ядов. Благодаря этой особенности они безнаказанно нагружаются большим количеством токсических субстанций, которые, таким образом, не достигают более чувствительных к ядам элементов, например, нервных клеток.

Очень возможно, что токсины испытывают внутри фагоцитов химическое превращение, нечто вроде переваривания. К сожалению, это слишком сложный вопрос, который не может быть скоро разрешен; поэтому в настоящий момент надо удовлетвориться гипотезами; последние облегчают экспериментальное разрешение проблемы.

Портье* недавно доказал, что живые лейкоциты содержат окислительные ферменты, которые легко выделяются после гибели клеток. Поэтому очень возможно, что бактериальные токсины, адсорбированные фагоцитами, подвергаются влиянию оксидаз. Давно известно, что кисцород в короткое время ослабляет и даже разрушает бактериальные токсины. На основании этого Ру и Мечников еще год тому назад составили план изучения влияния оксидаз на токсины, который в настоящее время и выполняется[115].

---

* Les oxydases, Paris, 1897.

Суммируя изложенные данные, я могу заключить, что фагоциты играют важную роль не только по отношению к микробам, но также в защите организма от ядов.

С другой стороны, материалы, объединенные в этом сообщении, могут служить аргументом в пользу гипотезы, что фагоциты могут выполнять свои антимикробные функции без того, чтобы токсические продукты патогенных микробов подверглись предварительному разрушению, не зависящему от фагоцитарных клеток.



ИССЛЕДОВАНИЯ О ВЛИЯНИИ ОРГАНИЗМА НА ТОКСИНЫ

Сообщение четвертое

О СПЕРМОТОКСИНЕ И АНТИСПЕРМОТОКСИНЕ

I

Это сообщение[116] касается проблемы происхождения антитоксинов. В течение нескольких лет пытаются определить место образования антитоксинов в организме. Наиболее распространено убеждение, что органы, пораженные токсином, являются очагами развития антитоксина, откуда он переходит в жидкую часть крови. Эта теория была главным образом развита Эрлихом* и принята многими другими учеными, среди которых я назову Беринга**, Кнорра***, Вассермана**** и Вейгерта*****.

* Klinisches Jahrbuch, т. VI, 1897.

** Allgemeine Theorie der Infectionskrankheiten, т. I, 1899.

*** Münchner med. Wochenschr., 1898, N 11 и 12.

**** Berliner klin. Wochenschr., 1898, N 1.

***** Ergebnisse der allgemeinen Pathologie, год IV, 1899, стр. 107. Вейгерт, критикуя наши работы, ставит мне в упрек исследование центральной нервной системы иммунизированных против столбнячного токсина животных в слишком поздний период. Мой ученый оппонент, очевидно, забыл, что в предыдущей работе я уже упоминал, что даже в начальном периоде появления антитоксинов у курицы антистолбнячные свойства органов совсем не обнаруживаются (это относится и к центральной нервной системе).

В этом нет ничего удивительного, так как a priori эта гипотеза кажется очень правдоподобной. Но когда мы попытались применить ее при столбняке, полученные данные скоро опровергли эту гипотезу, по которой антитоксин должен образовываться в нервных центрах. Опыты Ру и Бореля над церебральным столбняком дали очень важное доказательство против нервного происхождения столбнячного антитоксина.

Они показали, что кролики, активно иммунизированные против столбняка и имеющие в крови достаточное количество антитоксина, при заражении в мозг заболевают церебральным столбняком так же, как невакцинированные контрольные. Это наблюдение было подтверждено Берингом[117].

Так как практически невозможно разрешить эту проблему на животных, получивших столбнячный или какой-нибудь другой микробный токсин, пришлось искать другие пути. Мы взяли искусственные яды, полученные у животных, которым вводилась кровь или ткани, происходящие от других видов.

Бельфанти и Карбоне* первые отметили, что кровь лошадей, получивших кроличью кровь, делается через некоторое время токсичной для кроликов. Ж. Борде** также получил кровь, токсичную для кролика после инъекции этим грызунам сыворотки крови морской свинки, предварительно обработанной кровью кролика. Он установил затем, что это токсическое свойство зависит от приобретенной способности сыворотки обработанных свинок растворять эритроциты кроликов и вызывать гемолиз.

Эти выводы были подтверждены и приняты как правило не только для эритроцитов, но и для других клеточных элементов, например, сперматозоидов (Ландштейнер), мерцательного эпителия (Дунгерн) и лейкоцитов.

Одни из этих искусственно полученных ядов, действующих на различные категории клеток, влияют на необходимые для

---

* Giorn. d. R. Acad. di med. di Torino, 1898, N 8.

** Ann. de l'Inst. Pasteur, 1898, октябрь.

жизни элементы (например, эритроциты), другие же поражают только клетки, без которых организм продолжает функционировать без особого ущерба. Последнее касается сперматозоидов.

С одной стороны, легко получить искусственным путем токсины против различных клеточных элементов, а с другой стороны, так же легко приготовить антитоксины, действующие против этих ядов. Ж. Борде* доказал, что животные, эритроциты которых растворяются сывороткой крови других видов, производят антитоксин, препятствующий этому растворяющему действию. Эрлих и Моргенрот** в своем важном сообщении о гемолизинах подтвердили это наблюдение, которое основано на присутствии антитоксина у животных, получивших сыворотку угря — открытие, сделанное Камусом, Глеем и Косселем.

На основании этих кратко изложенных данных я задумал следующий эксперимент с целью подойти к объяснению проблемы происхождения антитоксинов. Во-первых, я приготовил искусственный токсин против сперматозоидов определенного вида животных и, вводя им этот токсин, пытался получить соответствующий антитоксин.

Так как половые органы самцов могут быть удалены без особого ущерба для организма, я спросил себя, могут ли кастрированные животные вырабатывать антитоксин против яда сперматозоидов наравне с нормальными самцами. Ниже описаны мои исследования по этому вопросу.

II СПЕРМОТОКСИН

Для своих опытов я пользовался тестикулами и придатками кроликов. Я резал эти органы на мелкие куски, мацерировал в физиологическом растворе, процеживал через металлическое

* Ann. de l'Inst. Pasteur, 1899, апрель.
** Berliner klin. Wochenschr., 1899, N 22, стр. 485.

сито и вводил под кожу свинкам. Материал от двух или четырех тестикул достаточен, чтобы после введения его сыворотка свинок делалась токсичной для сперматозоидов кролика. Сыворотка нормальной свинки проявляет вредное действие по отношению к сперматозоидам в значительно больших дозах, чем сыворотка обработанных свинок.

Таким образом легко получить искусственный спермотоксин, иммобилизующий сперматозоиды кролика через несколько минут*. Когда прекращение движения наступает очень быстро, сперматозоиды останавливаются, не скопляясь в кучки. Если же вредное действие спермотоксина проявляется медленнее, сперматозоиды соединяются в маленькие скопления, имеющие вид звезд, лучи которых представлены хвостами сперматозоидов. Я никогда не наблюдал, даже при действии очень сильных спермотоксических сывороток, растворения сперматозоидов. Иногда я видел небольшие зерна на поверхности их хвостов. Полученный у морских свинок искусственный спермотоксин обладает большой специфичностью. Сыворотка этих животных влияет на эритроциты кролика, растворяя их немного. Но это действие должно быть приписано введению небольших доз крови, всегда смешанных с суспензией тестикул. При этом условии должно образоваться некоторое количество гемолизина, вещества, отличающегося от спермотоксина.

Я убедился в существовании этого различия после того как наблюдал, что сыворотки морских свинок, обработанных кровью кроликов, обладают гемолитической способностью и не препятствуют движениям сперматозоидов кролика. Клетки яичка подвергаются быстрому растворению в спермотоксических сыворотках морских свинок, но, так как аналогичный феномен наблюдается также под влиянием сыворотки нормальных свинок, то мы не имеем права делать заключение о наличии какого-то особого действия. С другой стороны, клетки печени,

* Мои опыты производились с висячей каплей, в лаборатории при температуре 15—16°.

селезенки, почек и лимфатических желез сохраняются в спермотоксических сыворотках так же продолжительно и хорошо, как и в сыворотке нормальной морской свинки.

Следовательно, имеется избирательное действие спермотоксина на сперматозоиды, так как другие клеточные элементы не изменяются под влиянием этого искусственного яда. Специфичность последнего может быть продемонстрирована и другой серией опытов. Сперматозоиды других животных — мыши, крысы, человека и даже морской свинки — так же мало изменяются под влиянием спермотоксической сыворотки свинки, обработанной эмульсией половых органов самца-кролика, как и от сыворотки нормальной свинки.

С другой стороны, сыворотки, действующие на сперматозоиды, не оказывают токсического действия на другие клетки. Я уже приводил пример с гемолитической сывороткой. Образцы сыворотки, активно и быстро растворяющие эритроциты кролика, не угнетают движения сперматозоидов, как и сыворотка чистых свинок.

Аналогичные явления могли быть констатированы для антилейкоцитарной сыворотки и сыворотки морских свинок, обработанной мерцательным эпителием кроликов.

Движения мерцательного эпителия трахеи останавливаются почти мгновенно под влиянием сыворотки свежих морских свинок и даже кроликов. Та же участь постигает их под влиянием сыворотки морских свинок, получивших повторные подкожные инъекции слизистой трахеи. Эта сыворотка приобретает гемолитические свойства после инъекции определенного количества крови, смешанной с мерцательным эпителием, но остается неактивной к сперматозоидам кролика наравне со свежей сывороткой свинки.

Спермотоксин, которым мы пользовались в наших экспериментах, является активной субстанцией сыворотки морских свинок, которым была введена эмульсия половых органов кролика-самца, и оказывает вредное действие только на сперматозоиды этого вида животных.

III. АНТИСПЕРМОТОКСИН

В связи с тем, что спермотоксическая сыворотка морских свинок влияет только на сперматозоиды кролика и в слабой степени на эритроциты этого грызуна, неудивительно, что эти инъекции хорошо переносятся кроликами. Во всех экспериментах я вводил под кожу сразу от 2,5 до 7 $см^3$. Инъекции повторялись 3—4 раза в течение 5—19 дней и значительно заменяли свойства кровяной сыворотки.

Сыворотка крови нормальных кроликов, прибавленная к сперматозоидам кроликов, вызывает скопления этих элементов, которые, однако, долго сохраняют свою подвижность (от 24 до 48 часов). Но если сыворотку прибавлять в больших концентрациях (например, 100 : 1), то наблюдается, кроме скопления сперматозоидов в кучки, замедление их движений через несколько часов (3—4) и полная иммобилизация некоторых из них.

Среди большого количества нормальных кроликов, изученных с этой точки зрения, я имел только один случай, когда сыворотка крови производила сильное токсическое действие на сперматозоиды кролика. Даже в концентрации 3 : 1 эти элементы почти мгновенно теряли подвижность, не образуя скоплений.

Ни у одного нормального кролика сыворотка крови не обладала антитоксическим действием по отношению к спермотоксину морских свинок. Смесь сыворотки свинок, обработанных тестикулами кролика, и сыворотки нормального кролика не препятствовала иммобилизации прибавленных сперматозоидов.

Наоборот, сыворотка кроликов, получивших повторно спермотоксическую сыворотку свинок, проявляла четкое антитоксическое действие. Для обнаружения последнего достаточно было приготовить висячую каплю, состоящую из 2—8 частей сыворотки обработанных кроликов, одной части сперматоксической сыворотки, от 0,1 до 1 части свежевзятых спермотозои-

дов взрослого кролика. Сперматозоиды скоплялись в кучки и сохраняли большую подвижность в течение 24 часов и дольше. В контрольных каплях, где сыворотка обработанных кроликов была заменена тем же количеством сыворотки свежих кроликов, или в каплях, содержащих только спермотоксическую сыворотку и сперму, движения сперматозоидов прекращались уже через несколько минут. Эти результаты всегда повторялись с неизменной точностью. Сыворотка крови кроликов, получивших в 3—4 инъекциях 14—15 см^3 спермотоксической сыворотки морской свинки, приобретает несомненные антитоксические свойства.

Если пользоваться вместо кроликов-самцов кастрированными самцами, результат остается тот же. Кастрация производилась двумя способами: вырезались все внутренние половые органы (кроме простаты) или оставлялся семенной пузырек, и удалялись только оба яичка с придатками и семяпровод выше семенного пузырька; так как последний во всех случаях, по крайней мере в течение того сезона, что я проводил работу (октябрь — январь), был наполнен прозрачной жидкостью, содержащей единичные сперматозоиды, то его присутствие в организме кролика не могло препятствовать точному выполнению эксперимента. С другой стороны, кролики, у которых были удалены семенные пузырьки, поправлялись гораздо медленнее, и иногда у них появлялось нагноение на месте операции.

Придатки содержали всегда очень большое количество зрелых, хорошо подвижных сперматозоидов.

Кастрированные кролики, лишенные элементов, чувствительных к спермотоксину, все же образовывали антиспермотоксин в крови. Привитые одновременно с контрольными (кролики-самцы некастрированные) одними и теми же дозами спермотоксической сыворотки морских свинок, они давали сыворотку с ясно выраженными антитоксическими свойствами (см. приложение I). В одном из аналогичных экспериментов я ввел спермотоксическую сыворотку кастрированному самцу и другому, нормальному; сыворотка последнего оказалась несколько анти-

токсичнее, чем сыворотка кастрированного животного (см. приложение II). Но в другом эксперименте сыворотка кастрированного кролика проявила антитоксические свойства, в два раза более сильные, чем сыворотка контрольного, сохранившего половые органы (см. приложение III). Очевидно, в данном случае проявляются индивидуальные особенности, которые мешают сделать выводы.

После инъекции кроликам небольших доз спермотоксической сыворотки я никогда не мог констатировать присутствие антиспермотоксина в их крови раньше 12-го дня после первой инъекции. После этого срока антитоксический титр достигал максимума и приблизительно через месяц после последней инъекции спермотоксической сыворотки антиспермотоксин полностью исчезал из крови кролика. Весь этот процесс протекал быстро. Иногда сыворотка кролика быстро теряла свою антитоксическую способность и в течение двух дней уже можно было отметить огромное понижение содержания антиспермотоксина. В связи с этим необходимо делать опытным кроликам частые пробные кровопускания, иначе можно притти к ошибочным заключениям. Так как я мог у одного и того же кастрированного кролика установить: 1) отсутствие антитоксической способности крови до первой инъекции спермотоксической сыворотки и в первые дни после введения, 2) появление и нарастание антиспермотоксина и 3) исчезновение этого антитоксического свойства,—то сомневаться в развитии антиспермотоксина в крови кастрированных и обработанных спермотоксической сывороткой кроликов не представляется возможным.

Таким образом, надо принять, что антитоксин не является продуктом реакции клеток, чувствительных к соответствующему токсину. В изучаемом нами случае антиспермотоксин не происходит от половых клеток, а вырабатывается другими клетками, о природе которых в настоящий момент могут быть только высказаны предположения, а не определенные суждения.

Нельзя думать, что сперматозоиды, отсутствующие у кастрированного кролика, могут быть заменены другими чувстви-

тельными элементами, по той простой причине, что другие категории клеток не подвергаются интоксикации спермотоксином.

Так как сперматозоиды кроликов не секретируют антиспермотоксина, то совершенно естественно, что эти элементы у животных, имеющих антитоксин в крови, проявляют особую чувствительность к спермотоксину. Это подтверждается нашими наблюдениями. Мы извлекаем у кролика-самца одно яичко с придатком через 15 дней после первой инъекции спермотоксической сыворотки. Полученные в большом количестве сперматозоиды прекращали свои движения вскоре после прибавления спермотоксической сыворотки. В этом случае чувствительность несколько слабее, чем у сперматозоидов, взятых от чистого кролика; но эта разница объясняется незначительной примесью крови к сперме. Сыворотка крови того же кастрированного кролика, давшего чувствительные сперматозоиды, проявила выраженное антитоксическое действие по отношению к сперматозоидам того же животного и других чистых кроликов. Этот опыт представляет некоторую аналогию с опытами Ру и Бореля, где они воспроизводят церебральный столбняк у активно иммунизированного против столбнячного токсина кролика, кровь которого уже обладает антитоксическими свойствами. В обоих случаях чувствительные элементы поражены токсином, несмотря на присутствие антитоксина в крови. Эти данные согласуются с общим выводом, что антитоксин не является продуктом чувствительных клеток[118].

IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Сыворотка крови морских свинок, которым были введены мацерированные и измельченные половые органы кроликов-самцов, вскоре приобретает спермотоксические свойства.

2. Сыворотка крови кроликов, которым была введена спермотоксическая сыворотка морских свинок, приобретает через некоторое время антиспермотоксические свойства.

3. Антиспермотоксин, находящийся в сыворотке крови кроликов, не может вырабатываться под влиянием половых элементов, так как он обнаруживается также в крови кроликов, предварительно кастрированных.

ПРИЛОЖЕНИЯ

I

Антитоксическое действие сыворотки крови кастрированного кролика-самца, которому введено в 3 приема 15 см³ спермотоксической сыворотки морской свинки.

1) 5 частей сыворотки кастрированного кролика *, 1 часть спермотоксической сыворотки морской свинки ** 0,1 части спермы свежего кролика	Сперматозоиды собрались в маленькие кучки, очень подвижны. Через 3 часа после приготовления висячей капли движения сперматозоидов еще очень активны
2) 4 части сыворотки того же кастрированного кролика, 1 часть той же спермотоксической сыворотки, 0,1 части спермы свежего кролика	Сперматозоиды собрались в кучки и очень подвижны. Через 3 ч. 30 м. большинство сохраняет эту подвижность. Незначительная часть потеряла подвижность
3) 3 части сыворотки того же кролика 1 часть той же спермотоксической сыворотки, 0,1 части спермы чистого кролика	Сперматозоиды собрались в кучки Уже через 5 минут большинство неподвижно. Через некоторое время остаются только единичные подвижные сперматозоиды
4) 6 частей сыворотки кролика-самца (контроль) 1 часть той же спермотоксической сыворотки, что и в предыдущих опытах	Сперматозоиды собраны в кучки и почти все неподвижны через 5 минут. Вскоре все становятся неподвижными
5) 5 частей сыворотки того же контрольного кролика 1 часть спермотоксической сыворотки 0,1 части спермы кролика	Через 10 минут все сперматозоиды собраны в кучки и неподвижны

* Кровь взята через 14 дней после последней инъекции спермотоксина.

** Эта сыворотка в разведении 3 : 1 через несколько минут прекращает движения сперматозоидов кролика

6) 10 частей сыворотки контрольного кролика 0,1 части спермы кролика	Сперматозоиды собраны в кучки и еще очень подвижны через 3 ч. 50 м.
7) 6 частей сыворотки кролика 1 часть спермотоксической сыворотки свинки № 8 * 1 часть спермы кролика	Через 4 часа после смешения сперматозоиды соединены в кучки и очень подвижны
8) 6 частей сыворотки чистого кролика-самца 1 часть спермотоксической сыворотки свинки № 8 1 часть спермы кролика	Через 10 минут после смешения почти все сперматозоиды соединены в кучки, потеряли подвижность

II

Сравнительное изучение антитоксического действия сыворотки кастрированного и некастрированного кролика.

Оба кролика получили в течение 5 дней по 15 см³ спермотоксической сыворотки морской свинки в 3 приема (7. 3 и 5 см³). Кровь была взята через 7 дней после последней инъекции.

1) 8 частей сыворотки кастрированного кролика 1 часть спермотоксической сыворотки * 1 часть спермы кролика 1 часть спермы	Сперматозоиды, собранные в кучки, оказались еще очень подвижными через 4 ч. 30 м. Даже на следующий день, через 26 часов, еще отмечается подвижность отдельных сперматозоидов.
2) 5 частей сыворотки кастрированного кролика 1 часть спермотоксической сыворотки 1 часть спермы	Через 4 ч. 30 м. после приготовления смеси сперматозоиды, собранные в кучки, еще обладают подвижностью, но более слабой, чем вначале
3) 3 части сыворотки кастрированного кролика 1 часть спермотоксической сыворотки 1 часть спермы	Сперматозоиды соединены в кучки. Их движения, вначале очень оживленные, постепенно ослабевают. Через 4 часа подвижность сохраняется только у единичных кучек.
4) 8 частей сыворотки кролика-самца	Через 4 ч. 30 м. после приготовления смеси движения сперматозоидов (соединенных в куч-

---

* Эта сыворотка более спермотоксична, чем первая, так как через 6 минут она иммобилизовала все сперматозоиды в разведении 1 : 1.

1 часть спермотоксической сыво ротки 1 часть спермы	ки еще достаточно сильны. На следующий день, через 26 часов, еще отмечается некоторое движение
5) 5 частей сыворотки кролика-самца 1 часть спермотоксической сыворотки 1 часть спермы	Сперматозоиды соединились в кучки. Через 4 ч. 30 м. движения продолжаются, но замедлены. Подвижность несколько более выражена, чем в соответствующей смеси с сывороткой кастрированного кролика
6) 3 части сыворотки кролика-самца 1 часть спермотоксической сыворотки 1 часть спермы	Через 4 часа сперматозоиды, соединенные в кучки, двигаются медленно, но более энергично, чем в соответствующей смеси с сывороткой кастрированного кролика.
7) 8 частей сыворотки кролика (контрольного) 1 часть спермотоксической сыворотки 1 часть спермы	Через 6 минут почти все сперматозоиды потеряли подвижность

III

Сравнительное изучение антиспермотоксического действия сыворотки кастрированного и некастрированного кроликов. Первый получил в течение 9 дней 14,25 см³ спермотоксической сыворотки в 4 приема.

Второй, в соответствии со своим весом, получил 15,75 см³ спермотоксической сыворотки за тот же период времени, что и первый.

1) 5 частей сыворотки кастрированного кролика, взятой перед первой инъекцией спермотоксической сыворотки 0,3 части спермотоксической сыворотки морской свинки 0,1 части спермы кролика	Через 10 минут почти все сперматозоиды, соединенные в кучки, сделались неподвижными
2) 5 частей сыворотки кастрированного кролика, взятой через 5 дней после последней инъекции спермотоксической сыворотки	Сперматозоиды, соединенные в кучки, сохранили свою подвижность в течение нескольких часов. Через 5 часов после приготовления смеси большинство спер-

0,3 части спермотоксической сыворотки свинки 0,1 части спермы кролика	матозоидов еще подвижно. Еще через 2 часа наблюдается достаточное количество подвижных сперматозоидов
3) 5 частей сыворотки другого кастрированного кролика, который не получал спермотоксической сыворотки 0,3 части спермотоксической сыворотки свинки 0,1 части спермы кролика	Через 10 минут почти все сперматозоиды, соединенные в кучки, потеряли подвижность
4) 5 частей сыворотки нормального кролика, получившего 4 инъекции спермотоксической сыворотки 0,3 части спермотоксической сыворотки свинки 0,1 части спермы кролика	Через 4 часа несколько неподвижных сперматозоидов наблюдаются в периферической части капли; в центре сперматозоиды остаются неподвижными
5) 2 части сыворотки кастрированного кролика (кровь взята через 10 дней после четвертой инъекции спермотоксической сыворотки) 0,2 части спермотоксической сыворотки свинки № 5 0,1 части спермы кролика	Через 3,5 часа после приготовления смеси сперматозоиды очень подвижны. Даже на следующий день, через 26 часов после смешения, обнаруживается еще много подвижных сперматозоидов
6) Та же смесь: 0,1 : 0,1	
7) 2 части сыворотки нормального кролика (кровь взята через 10 дней после четвертой инъекции спермотоксической сыворотки) 0,2 части спермотоксической сыворотки свинки № 5 0,1 части спермы кролика	Через 1 час после приготовления смеси почти все сперматозоиды потеряли свою подвижность. Остались единичные подвижные сперматозоиды. Через сутки подвижные сперматозоиды не обнаруживаются



ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕЙСТВИЯ ГЕМОТОКСИНА НА ЧЕЛОВЕКА

После того[119] как было установлено, что слабые дозы цитотоксинов оказывают на лабораторных животных значительное стимулирующее действие, возникла необходимость выяснить, распространяется ли это правило и на человека.

При изучении этого вопроса прежде всего возникло затруднение, связанное с испытанием на человеке новых токсических веществ.

Поскольку невозможно определить a priori дозу одновременно активную и безвредную для организма человека, легко понять колебания, которые пришлось испытать, прежде чем решиться на опыты. Благоприятное обстоятельство позволило устранить все препятствия.

Успешное лечение дифтерии сывороткой побудило врачей приготовлять сыворотки против различных болезней, возбудитель которых еще не был известен или которого не удавалось выращивать на искусственных средах (например, против сифилиса, рака, проказы).

С этой целью извлекали пораженные участки или кровь и сыворотку человека и вводили их в организм подопытных животных. Таким образом применялся метод, который в настоящее время служит для приготовления цитотоксинов. Из всех этих попыток наиболее интересна та, которая имела целью борьбу с проказой.

Распространение этой болезни во многих странах, наряду с невозможностью излечить ее каким-либо известным средством, навело на мысль о приготовлении сыворотки против проказы.

Доктор Карраскилла из Боготы, первый работавший в этом направлении, приготовил сыворотку путем впрыскивания крупным животным крови и кровяной сыворотки прокаженных. Поскольку лечение этой сывороткой, казалось, давало благоприятные результаты, другие лепрологи также принялись за приготовление подобных сывороток.

В числе этих врачей следует отметить д-ра Лаверда, который в двух своих работах * приводит много ценных подробностей о методе приготовления сыворотки против проказы, а также о действии ее на больного. Он вводил лошадям, ослам и овцам цельную кровь, кровяную сыворотку, сок и растертые лепромы, взятые от прокаженных. В одном случае Лаверд вводил козе вместо продуктов проказы частицы эпителиомы, взятой с шейки матки. Сыворотка, полученная от всех этих животных, вводилась прокаженным чаще всего в дозах от 10 до 20 см^3. Лаверд, подтверждая данные своего соотечественника Карраскиллы, отмечает у своих больных значительное улучшение, доходящее иногда почти до выздоровления. Эти результаты не могли остаться незамеченными, в связи с чем были произведены многочисленные опыты сывороточного лечения проказы в Европе и в колониях.

На Интернациональной конференции в Берлине в 1897 г. было сделано несколько докладов по этому вопросу, которые мы должны здесь привести вкратце.

Оптимистические сообщения Карраскиллы и Лаверда были подтверждены многими другими лепрологами.

Буцци, Абрагам и Арнинг ** наблюдали заметные и более или менее стойкие улучшения, которые можно было приписать только благоприятному действию примененных сывороток.

Значительное улучшение лепром, достигнутое в результате введения сывороточных инъекций Карраскиллы, произвело

* Особое внимание обратить на работу по сывороточному лечению проказы, Париж, 1897.

** Сообщения и диспуты на Интернациональной научной конференции по проказе, Берлин, т. II, 1898, стр. 37, 145, 148, 154, 156.

такое сильное впечатление на участников конференции — французских врачей из Новой Каледонии, что они решили создать в Нумее специальную станцию по лечению сывороткой *.

Однако другие ученые, из числа наиболее авторитетных, категорически высказались против сывороточного лечения проказы.

Доктор Галлопо получил лишь незначительные результаты у нескольких прокаженных, тогда как у трех других больных не было отмечено решительно никакого улучшения.

Доктор Дегио сообщил, что лечение прокаженных в России (в Прибалтийских провинциях) сывороткой, приготовленной на месте по методу Карраскиллы, было совершенно безрезультатно. Бригер пришел к такому же выводу, что он объясняет отсутствием научного обоснования методики Карраскиллы. По мнению Бригера, введение животным сыворотки прокаженных не могло привести ни к каким результатам, так как сыворотка эта быстро удаляется из организма. Неизвестно даже, содержит ли сыворотка против проказы токсины или антитоксины. Нейссер, которому мы обязаны в значительной мере нынешними знаниями о проказе, присоединяется к мнению Бригера и подчеркивает безнадежность сывороточного лечения проказы. По его мнению, нельзя даже утверждать, что сыворотка животных, обработанных продуктами проказы, обладает специфическими качествами[120].

Этот обмен мнениями ценен не только как таковой, но и потому, что в данном, чисто специфическом случае он подчеркивает значение открытия цитотоксинов.

В настоящее время, когда нам известно, что инъекции сыворотки крови или других клеточных элементов животному вызывают образование цитотоксинов, никто уже не может поддерживать мнения об отсутствии изменений в организме животных, обработанных продуктами проказы. Сыворотка, приготовленная по методу Карраскиллы и Лаверда, несомненно, содержит

* Aucher. La lèpre en Nouvelle-Calédonie, Paris, 1899.

в себе один или несколько цитотоксинов. Сыворотки, полученные после впрыскивания сыворотки прокаженных или сока и продуктов лепром, должны неизбежно содержать человеческие лейкотоксины. Сыворотки, полученные Лавердом от животных, которым была введена цельная кровь прокаженных, должны содержать, кроме лейкотоксинов, также и большое количество гемотоксина. Поэтому неудивительно, что в нескольких случаях, после впрыскивания больших и повторных доз, Лаверд наблюдал отрицательные результаты, хотя и временные, выражающиеся, между прочим, в «видимых симптомах анемии, обусловленной, вероятно, растворением эритроцитов».

Но в то время как сыворотки, приготовленные для борьбы с проказой, несомненно, содержат цитотоксины, невозможно допустить, чтобы они содержали продукты проказы в неизмененном или измененном виде.

Бригер на конференции в 1897 г. настаивал на отсутствии токсина проказы в крови больных. Даже бациллы очень редки или вообще отсутствуют в этой среде. Но решающим доводом является то, что Лаверд получил такую же степень улучшения при помощи сывороток, приготовленных путем инъекции крови прокаженных или лепром, а также при помощи другой сыворотки, приготовленной из эпителиомы, взятой с шейки матки.

Коза, обработанная тканью этой опухоли, ни в коем случае не могла получить продуктов проказы, но она несомненно имела цитотоксины человека. Этим клеточным ядам и следует приписать улучшения, наблюдавшиеся многочисленными исследователями у прокаженных, подвергнутых серотерапии, улучшения, реальность которых нельзя отрицать. Это положение подтверждается не только успехами, но и неудачами лечения проказы цитотоксическими сыворотками. Известно, что в отличие от антитоксинов токсины вообще и, в частности, цитотоксины представляют собой очень мало устойчивые тела. Они ослабляются или разрушаются со временем и легко изменяются под влиянием различных факторов. Длительное хранение и путешествие из Колумбии в Европу или прибавление карболовой

кислоты к свежей, только что приготовленной сыворотке (как это было в случае Дегио), могут значительно ослабить или же совершенно уничтожить цитотоксины; поэтому неудивительно, что в подобных условиях сыворотки совершенно неэффективны.

Вышеприведенные соображения привели нас к предположению, что благоприятные результаты лечения прокаженных сыворотками следует приписать не каким-либо продуктам бацилл Ганзена, но цитотоксинам, развивающимся в организме в результате инъекции крови или ткани человека.

С другой стороны, многочисленные исследования, проведенные лепрологами с безусловно цитотоксическими сыворотками, привели нас к выводу, что опытные инъекции гемотоксических и лейкотоксических сывороток могут быть испытаны на человеке.

Для этой цели мы приступили (в начале текущего года) к обработке козы дефибринированной кровью*. После 36-дневной обработки кровяная сыворотка козы оказалась несравненно более агглютинирующей и гемолитической, чем она была до первой инъекции крови человека. Так, 10 частей сыворотки, взятой до обработки, не были способны ни агглютинировать, ни растворять эритроциты, содержащиеся в одной части человеческой крови после 1 ч. 20 м. контакта, тогда как после обработки козы 34 $см^3$ крови человека одна часть ее сыворотки агглютинировала в одной части крови человека все эритроциты в течение нескольких секунд и полностью растворяла их в 7 минут. Этой гемолитической сывороткой и была произведена наша первая инъекция человеку.

Мы попросили разрешения у докторов Галлопо и Дюкастеля произвести инъекции нескольким из прокаженных, находящихся под их наблюдением. Указанные ученые охотно дали свое согласие, тем более что в интересах их больных очень важно

* Эта кровь была получена от больных д-ра Воке (которому мы приносим искреннюю благодарность) или же из плаценты рожениц.

было установить свойства веществ, находящихся в сыворотках, которые приготовляются при помощи продуктов человеческого организма и вводятся для лечения проказы.

Для начала мы в продолжение нескольких дней определяли количество эритроцитов и содержание гемоглобина в крови двух взрослых прокаженных мужского пола, пораженных туберкулоидной формой проказы в довольно поздней стадии*. На шестой день после взятия крови мы впрыснули одному из наших больных 0,5 см^3 сыворотки от обработанной козы (№ 1) и другому больному 0,5 см^3 сыворотки от старой козы (№ 2), которая никогда не обрабатывалась кровью человека, но сыворотка которой оказалась все же немного гемолитичной для человека.

Мы предполагали, что такие малые дозы, которые, без сомнения, не способны причинить ни малейшего вреда нашим больным, будут также не способны вызвать какие-либо заметные изменения в содержании в крови эритроцитов и гемоглобина.

Однако наблюдения, проведенные в продолжение нескольких дней, показали, что в двух случаях произошло значительное увеличение количества эритроцитов, а также некоторое повышение уровня гемоглобина.

Эти первые результаты побудили нас продолжать впрыскивание небольших доз (1—3 см^3) тех же сывороток. Впоследствии мы легко могли установить, что даже более активная сыворотка, полученная от обработанной козы (№ 1), не вызывала никаких болезненных симптомов и хорошо переносилась нашими больными.

Мы приняли решение впрыскивать только сыворотку от козы № 1. Впрыскивания эти производились нами в несколько приемов в продолжение более 3 месяцев.

Максимальная доза не превышала 7 см^3. Оба больных заявляли, что иногда они ощущают довольно сильную, но всегда непродолжительную боль после нескольких впрыскиваний

* Исчисление эритроцитов производилось при помощи счетной камеры Малассе (модель, измененная автором), а титрование гемоглобина — аппаратом Говера (Берн).

сыворотки от козы № 1. В то же время в отношении невралгических болей они чувствуют улучшение. Один из этих двух прокаженных, а именно тот, которому часто делались уколы морфина для успокоения боли, вскоре после начала лечения сывороткой мог обходиться без успокаивающих впрыскиваний алколоида. С другой стороны, иногда после введения сыворотки вокруг недавно образовавшихся лепром замечалась интенсивная гиперемия с обильным нагноением. Бактериологическое исследование гноя не обнаружило никаких других микробов, кроме большого количества бацилл проказы, содержавшихся внутри фагоцитов.

Нагноение приводило к образованию струпьев, которые затем отпадали. Эти явления напоминали изменения, описанные лепрологами, применявшими лечение сывороткой Карраскиллы и Лаверда против проказы. Так, Арнинг был поражен улучшением состояния своего больного, сопровождавшимся изъязвлением узелков проказы с выделением гноя, содержащего одни только бациллы Ганзена. Эти изъязвления быстро заживали.

Лихорадочное состояние у наших больных наблюдалось редко, было незначительным и непродолжительным.

Хотя благоприятное действие сыворотки на проказу в наших случаях было не так ярко выражено, как в случаях, описанных Карраскиллой и Лавердом, однако можно сделать вывод, что реакция, вызванная их сыворотками и нашими, имеет много общего.

Разница в степени эффективности легко объясняется тем, что мы вводили значительно меньшее количество сыворотки нашим больным. Вместо того чтобы начинать с 10 и даже 20 см^3, как это делал д-р Лаверд, мы впрыскивали 0,5—0,7 см^3 нашей сыворотки.

Факты, которые мы здесь изложили, являются новым подтверждением нашей гипотезы, что улучшение состояния прокаженных, достигаемое применением сыворотки, обусловливается не продуктами бацилл Ганзена, а цитотоксинами, которые со-

держатся в этих сыворотках. Между этими клеточными ядами первое место должно быть отведено лейкотоксинам. Установлено, что одинаковая степень улучшения достигалась как у прокаженных, к которым применялась сыворотка животных, приготовленная с цельной кровью, так и у тех, которым вводили сыворотку, приготовленную исключительно с кровяной сывороткой человека. Первая сыворотка должна содержать в себе много гемолизина, вторая же очень мало или вообще не должна содержать его. Следовательно, против проказы действует не этот яд. С другой стороны, в сыворотках, полученных после впрыскивания цельной крови или только одной кровяной сыворотки, развивается примерно одинаковое количестве лейкотоксинов*. Поскольку сыворотка нашей козы № 1 показала аналогичное, хотя и более слабое, действие на лепромы, необходимо было установить, содержит ли также и эта сыворотка лейкотоксины человека. Непосредственная проверка показала, что в смеси одной части этой сыворотки с таким же количеством человеческой крови лейкоциты разрушаются через четверть часа. Они делаются круглыми и прозрачными, ядро же их становится ясно видимым. В сыворотке новой козы лейкоциты человека даже через 3 часа сохраняли нормальный вид.

В продолжение наших наблюдений мы следили за ежедневными изменениями содержания эритроцитов и гемоглобина у обоих прокаженных. В этом отношении полученные результаты вполне убедительны. Повторные впрыскивания маленьких доз гемолитической сыворотки усиливали гематопоэз аналогично тому, что было установлено Кантакузеном на кроликах. Многие гематологи давно уже установили, что гемоглобин дает более постоянные и более точные результаты, чем эритроциты. Эти выводы вытекают также и из наших наблюдений.

Через пять недель после первой инъекции гемолитических сывороток нашим прокаженным мы взяли у них немного крови,

* По этому вопросу см. данные Делезена в его первой работе о лейколитической сыворотке в «Comptes rendus de l'Académie des Sciences» от 2 апреля 1900 г.

чтобы установить, приобрела ли их сыворотка антигемолитические свойства. Результат был положительный. Сыворотка обоих больных показала ясно выраженное антитоксическое действие против гемотоксина человека, которое было сильнее, чем действие нормальной человеческой сыворотки. Сыворотка первого прокаженного, получившего большее количество сыворотки от козы № 1, оказалась более антигемолитической, чем у второго больного, которому часто впрыскивали сыворотку от козы № 2. Несмотря на эту антитоксическую способность крови, наши больные проказой после новых впрыскиваний сыворотки продолжали реагировать увеличением гематопоэза.

Третий прокаженный, находившийся в сильно развитой стадии болезни, требовал еще более внимания и осторожности, чем первые два. Вследствие этого мы решили впрыскивать ему в продолжение нескольких недель только лишь слабо гемолитическую сыворотку козы № 2, от 0,75 до 3 см^3. После этого мы сделали ему впрыскивание 0,5 см^3 и позднее 1 см^3 сыворотки козы № 1. И в этом случае усиление гематопоэза, особенно в отношении гемоглобина, не оставляло никакого сомнения. Вполне понятно, что у этого больного не могло быть и речи о каком-либо воздействии на сильно развившийся процесс проказы минимальными дозами гемолитической сыворотки.

Четвертому прокаженному д-ра Галлопо, канаку, пораженному туберкулоидной формой проказы в поздней стадии, мы не могли сделать более одной инъекции вследствие плохого общего состояния его здоровья. Понятно, что мы не продолжили этого опыта.

Резюмируя главные выводы, вытекающие из наших первых опытов инъекции цитотоксической сыворотки человеку, мы должны прежде всего считать вполне вероятным, что благоприятное действие сывороток против проказы должно быть отнесено за счет лейкотоксинов. Лейкотоксин развивается в результате введения в организм животных лейкоцитарных продуктов человека. Лейкотоксин, впрыснутый в значительной

дозе, должен вызвать раздражение фагоцитарной системы аналогично тому, как это было доказано одним из нас (Безредка) непосредственными опытами на кроликах и морских свинках.

Весьма вероятно, что это раздражение способствует фагоцитарной реакции, более активной в отношении бацилл проказы, реакции, которая выражается в нагноении и обильном выделении этих микробов. Гемотоксин, напротив, не должен оказывать никакого благоприятного влияния при проказе, а его гемолитическое действие препятствует применению достаточных доз сыворотки. Отсюда следует, что сыворотки против проказы должны в дальнейшем приготовляться не с цельной кровью, а только с кровяной сывороткой или, еще лучше, с лимфатическими железами человека, инъицированными животным. Это мы пытаемся осуществить для получения эффективной лейкотоксической сыворотки.

Наши инъекции прокаженным показали усиление гематопоэза после введения маленьких повторных доз гемолитической сыворотки. Эти результаты, представляющие большое значение с общей точки зрения, требовали подтверждения точными опытами.

Установив, что с первого же раза можно без всякого вреда впрыскивать несколько кубических сантиметров сыворотки козы № 1, мы решили провести сравнительный опыт для выяснения эффективности слабых и средних доз. Двое прокаженных, находившихся под наблюдением д-ра Дюкастеля в Сен-Луи, ободренные примером больных д-ра Галлопо, высказали желание получить прививки нашей сыворотки. Первый, заразившийся в Гваделупе анестетической формой проказы, получил 0,5 см^3 сыворотки № 1 после 5-дневного определения у него нормального содержания эритроцитов и гемоглобина.

Другому прокаженному в поздней стадии туберкулоидной формы была одновременно сделана прививка той же сыворотки в размере 5 см^3. У обоих больных вначале наблюдалось значительное уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина,

продолжавшееся несколько дней. Вскоре оба показателя вернулись к норме и даже превзошли ее, особенно у второго больного.

У прокаженного, получившего слабую дозу, увеличение гематопоэза продолжалось несколько дней и затем достигло показателей, близких к норме. У второго, получившего бóльшую дозу сыворотки, усиление гематопоэза можно было наблюдать в продолжение двух недель, не считая слабых колебаний количества эритроцитов и гемоглобина.

Когда у первого прокаженного снижение гематопоэза проявилось с достаточной четкостью, ему было сделано второе впрыскивание той же сыворотки в количестве 3 см^3. Это вновь сопровождалось заметным уменьшением количества эритроцитов и гемоглобина, но через 6 дней вновь наблюдалось повышение содержания этих элементов, еще более сильное, чем после первой инъекции.

Невозможно не признать тесной и причинной связи между введением сыворотки и изменением гематопоэза. Это заключение подтверждается данными, полученными от нашего второго прокаженного. Ему было сделано второе впрыскивание 8 см^3 в момент, когда количество эритроцитов было довольно высоко, а содержание гемоглобина значительно. Несмотря на это обстоятельство, способное затемнить результаты, вторая инъекция сопровождалась еще более сильным увеличением количества гемоглобина. Содержание эритроцитов, элемента, значительно менее точно учитываемого, чем гемоглобин, в первые дни после второй инъекции скорее временно уменьшалось.

На обоих последних прокаженных, служивших нам для контролирования ранее полученного результата, вновь подтвердилось общее правило, что *слабые дозы цитотоксинов вызывают повышенную активность соответствующих клеточных элементов*. Учитывая это положение, мы сочли нужным сообщить уже теперь наши наблюдения, не ожидая окончания других наших исследований на пути, намеченном открытием клеточных токсинов[121].

После всего, что было уже сказано, вполне естественно поставить следующие вопросы.

Каким образом действует лейкотоксическая сыворотка, лишенная гемотоксина, на некоторые хронические и не поддающиеся лечению болезни, как, например, проказа?

Способны ли гемотоксические сыворотки усиливать также гематопоэз у людей, пораженных анемией разного происхождения?

Эти вопросы, как и ряд других, связанных с ними, являются в настоящее время объектом изучения в Институте Пастера.

Заканчивая эту заметку, мы выражаем нашу глубокую благодарность д-ру Галлопо, который разрешил нам произвести инъекции и работать у него в Сен-Луи, а также д-ру Дюкастелю, предоставившему нам двух своих больных[122].



К ВОПРОСУ О ПРОТИВОТИФОЗНЫХ ПРИВИВКАХ

Нет ничего легче[123], как предохранить морскую свинку или кролика от тифозной инфекции путем прививки; возьмем ли мы убитую или аутолизированную культуру тифозных бацилл, и в том и в другом случае достаточно впрыснуть небольшое количество ее под кожу или в брюшную полость для того, чтобы обеспечить этим животным полный иммунитет против безусловно смертельного перитонеального или даже общего заражения.

Так ли это просто, если дело касается человека? Этот вопрос даже не был поставлен; описанную процедуру вакцинации целиком перенесли на врачебную практику, а затем при помощи статистических соображений сделали выводы о пользе ее.

Мы очень далеки от того, чтобы усомниться в нашем праве перейти от опытов над морской свинкой к лечению человека, однако необходимым условием этого является, чтобы у морской свинки и у человека нам приходилось иметь дело не только с одним и тем же микробом, но, если это возможно, и с заболеванием того же характера, короче, с одной и той же клиническо-анатомической картиной[124].

Чтобы объяснить нашу мысль, возьмем конкретный пример. Холерный вибрион вызывает у молодого кролика либо перитонит, либо холеру кишечника, смотря по тому, произошло ли заражение через брюшину или через пищеварительный канал; однако в то время как очень легко предохранить от такого рода перитонита, против холеры кишечника мы безоружны.

Таким образом, в вопросе о вакцинации важно иметь в виду не одного только микроба, но также и орган, который им поражен.

Вернемся к бацилле Эберта. Между тифозным перитонитом или септицемией морской свинки, развитие которых заканчивается самое меньшее в течение суток, и тифозной лихорадкой человека, продолжительность развития которой хорошо известна, действительно нет ничего общего, кроме микроба; с точки зрения клинико-анатомической разница между этими двумя болезнями по крайней мере настолько же велика, как и между вызванными холерным вибрионом перитонитом и кишечным заболеванием. Таким образом, было бы рискованно заключить без предварительной проверки на опыте, что способы вакцинации, полезные в случае тифозного перитонита морской свинки, должны обязательно оказать действие и против тифозной лихорадки человека.

До последнего времени невозможно было осуществить такой проверки на опыте; но в настоящее время ее можно провести, с тех пор как *Мечников* показал, что есть животное, именно шимпанзе, у которого можно наблюдать болезнь, очень похожую на тифозную лихорадку человека и в то же время сильно отличающуюся от тифозного заражения морской свинки.

Если человекообразной обезьяне ввести тифозный яд через пищеварительный канал, животное не заболевает ни в тот же день, ни в ближайшие дни; смотря по случаю проходит 5—6—8 дней, прежде чем появляются первые признаки болезни; этот инкубационный период бывает тем продолжительнее, чем менее действительно было заражение.

Наступление болезни обнаруживается повышением температуры вечером на 6—8-й день; она продолжает повышаться и в следующие дни достигает 40° и больше; это тянется в течение 4—8 дней, причем в утренние часы наблюдаются легкие понижения, которые, однако, никогда не достигают нормы. За таким состоянием следует постепенное понижение температуры; через три дня, средним числом, все приходит в норму

Во время наивысшего подъема температуры постоянно находят тифозных бацилл в крови. Сыворотка крови агглютинирует в разбавлении от $^1/_{50}$ до $^1/_{400}$. Сплошь да рядом наблюдается понос.

В огромном большинстве случаев шимпанзе выздоравливают. Если они погибают, то бациллы Эберта оказываются в печени, в селезенке и лимфатических железах в таком количестве, как если бы это была чистая культура; пейеровские бляшки сильно гипертрофированы и переполнены кровью, в особенности в области илеоцекального клапана. Как мы только что упомянули, у шимпанзе тифозная лихорадка обыкновенно не имеет злокачественного характера, и в этом отношении она напоминает подобные же заболевания у детей.

На основании сказанного ясно, что гораздо правильнее делать заключения от шимпанзе к человеку, чем от морской свинки к человеку, и что наиболее подходящее животное для опытов, предназначенных дать материал для суждения о ценности противотифозных прививок у человека, это шимпанзе.

Исходя из этих соображений, мы начали проверку с наиболее употребительных вакцин. Это были, с одной стороны, умерщвленные культуры, а с другой стороны, аутолизаты, приготовленные при помощи живых культур.

Не входя в подробности, мы можем сказать, что эти опыты вакцинации потерпели почти что полную неудачу: обезьяны, получившие прививку по одному из этих способов и зараженные затем тифом, заболевали тифозной лихорадкой. Их заболевание не было таким сильным, как у контрольных животных, но все-таки достаточно типическим, чтобы позволить нам вывести заключение о невозможности предохранить таким образом от настоящей тифозной лихорадки, т. е. такой, которая вызвана заражением через пищеварительный канал.

Пришедши к таким отрицательным выводам, мы думали даже, что вообще невозможно достигнуть иммунитета от тифа.

Случай доказал нам противное. Во время этих опытов одна из задач, которая стояла перед нами,— это было найти, воз-

можно ли вызвать у шимпанзе при помощи подкожного заражения болезнь, подобную той, которая вызывается через пищеварительный канал. Поэтому мы впрыснули обезьяне под кожу 0,1 части живой желатиновой культуры тифозных бацилл. Почти тотчас же за этим последовала сильная местная и общая реакция, которая продолжалась 13 дней, но которая, впрочем, не имела ничего общего с симптомами, следующими за всасыванием тифозного матерьяла через пищеварительный канал.

Несколько времени спустя нам пришлось воспользоваться тем же шимпанзе для других опытов, и мы ввели ему тифозный яд через пищеварительный канал, а одновременно и двум другим экземплярам. Как велико было наше удивление, когда оказалось, что на него это не произвело никакого действия, в то время как контрольные животные, зараженные в одно и то же время при тех же условиях, заболели типической тифозной лихорадкой.

Таким образом, волей-неволей нам пришлось притти к выводу, что предохранительные прививки от тифа возможны.

Конечно, предохранительная прививка живых и очень ядовитых тифозных бацилл представляет значительные неудобства; как мы только что сказали, наш шимпанзе перенес после подкожного впрыскивания живых бацилл сильную местную реакцию, за которой следовало продолжительное лихорадочное состояние. А так как человек еще более чувствителен по отношению к бацилле Эберта, чем шимпанзе, то и приходилось опасаться, что за подобной прививкой должны были последовать нарушения еще гораздо более тяжелого характера.

Чтобы выйти и в этом случае из затруднения, мы прибегли к сенсибилизированным прививкам. Было бы очень долго приводить в этом месте данные о способах их приготовления, равно как и об их свойствах; интересующихся подробностями мы отсылаем к статьям, появившимся недавно в «Бюллетенях Института Пастера»*. Теперь же достаточно будет сказать, что

* Т. VIII, 1910, стр. 241; т. X, 1910, 30 июля.

принцип прививок сенсибилизированными ядами, впервые опубликованный в 1902 г., был применен с тех пор во многих случаях болезней, вызываемых микробами; в настоящее время некоторые из этих прививок вошли во врачебную и ветеринарную практику.

Что касается сенсибилизированных противотифозных прививок, то опыты над шимпанзе показали, что точно так же, как и для других сенсибилизированных вакцин, и их применение вызывает очень слабую местную реакцию; кроме того, после двух впрыскиваний, сделанных на расстоянии 8 дней друг от друга, у животных появляется прочный противотифозный иммунитет; в каком бы изобилии ни примешивать бациллы тифа к пище шимпанзе, подвергнутых такой прививке, они не заболевают, тогда как контрольные животные или же шимпанзе, подвергнутые другим употребительным прививкам, заболевают тифозной лихорадкой.

Когда действие этой сенсибилизированной вакцины было проверено на 5 шимпанзе в опытах, произведенных отдельно друг от друга, мы сочли себя вправе перейти к опытам над человеком.

Никто в настоящее время не станет отрицать преимущества прививок живым матерьялом; долгий опыт прививок, как у человека, так и у животных, достаточно это доказал; стоит только напомнить историю прививок оспы, бешенства и сибирской язвы; однако, когда дело идет о тифе, все единогласно считают такие прививки опасными.

Еще очень недавно вполне авторитетные ученые высказывали самые тяжелые обвинения по отношению к нашим прививкам; многие говорили, что наши вакцины станут носителями заразы, т. е. превратятся в неиссякаемый источник эпидемий тифа; доходили даже до того, что называли эту вакцину человекоубийственной; употребляли именно этот эпитет.

Так как подобная оценка исходила от ученых, специалистов по этому вопросу, то, конечно, она возбуждала не очень много доверия к методу у тех, кто хотел сделать себе такую

прививку. Тем не менее нам удалось собрать около 800 случаев, среди них — мужчины, женщины и дети, которым было сделано по две прививки. И вот в настоящее время на нашей совести нет ни одного смертного случая, ни один из этих носителей бацилл не умер. Повторные анализы кала, мочи и крови, произведенные в разное время у наших пациентов, подвергнутых прививке, не обнаружили ни разу и следов тифозных бацилл. Мы можем прибавить, что, не считая нескольких исключений, получившие прививку пациенты продолжали свои занятия и в день прививки, и в следующие за ним дни.

Нам делались и другие упреки, не столь тяжелые, как вышеприведенные, но все-таки довольно серьезные. Говорили, что если бы, по несчастной случайности, прививка совпала у кого-нибудь с инкубационным периодом тифа, то последующее заболевание непременно протекало бы гораздо серьезнее, так как тифозные бациллы, заключающиеся в прививаемом материале, присоединились бы к тем, которые к этому времени находились уже в организме. Такое возражение нам не кажется тем не менее правильным. Из клинических наблюдений, произведенных недавно Ардэн-Дельтейлем, Негром и Рейно в Алжире, следует, что живые и сенсибилизированные бациллы Эберта, введенные в организм во время тифа, несомненно оказывают благоприятное действие на болезнь; продолжительность ее укорачивается, не наступает рецидива и смертность понижается. Упомянутые авторы изучали одновременно свойства поливалентной вакцины в растворе карболовой кислоты; из сравнения этих двух вакцин они убедились, что живые и сенсибилизированные бациллы Эберта, будучи совершенно безвредными, представляют лучший способ прививки при лечении тифа.

После таких исследований вряд ли покажется правдоподобным, что прививка, благоприятно действующая в течение уже начавшейся болезни, может оказаться вредной в инкубационный период ее.

Итак, нужно считать твердо установленным, что живые и сенсибилизированные тифозные бациллы, если их впрыскивать подкожно, не представляют никакой опасности для человека; с другой же стороны, опыты над шимпанзе и общепризнанное превосходство прививки живых бацилл доказывают, что эти прививки живыми и сенсибилизированными бациллами обладают, несомненно, предохраняющими свойствами.



О ПРОТИВОТИФОЗНЫХ ПРИВИВКАХ

Проблема[125] противотифозной вакцинации, которая вызвала такую оживленную дискуссию в медицинской прессе, все еще остается на повестке дня и требует особенного внимания. Какая же из многочисленных вакцин, предложенных разными авторами, заслуживает предпочтения?

Ввиду быстроты, с которой распространяются эпидемии брюшного тифа, совершенно очевидно, что весьма важно приобрести иммунитет в возможно короткий срок. Однако некоторые из применяемых обычно вакцин требуют 4—5-недельной подготовки, в то время как для других достаточно двух инъекций с интервалом в 6—7 дней.

Мнение о благотворном влиянии большинства вакцин основано главным образом на статистике, доказывающей, что у вакцинированных заболеваемость и смертность снижаются. Однако нет ничего труднее, как представить статистические данные, достаточно обоснованные, чтобы из них можно было вывести правильные заключения. Мы имели возможность убедиться в этом и в наших собственных опытах по вакцинации.

Мы применяли сенсибилизированную вирус-вакцину Безредки в воинских частях за границей. И вот, один из этих военных заболел брюшным тифом и скончался. Когда это известие дошло до нас, нам было весьма настойчиво предложено во избежание неприятностей не разглашать этого факта. В большинстве случаев противотифозные прививки производятся на воинских контингентах. Нам хочется верить, что предубеждения, подобные тем, о которых была речь выше, никогда не имеют места в статистических бюро. Все же следует отметить,

что статистика дает только общее число вакцинированных и невакцинированных, но было бы напрасно искать данные, касающиеся диагноза или даты вакцинации. Впрочем, и на диагнозе, как мы имели возможность убедиться, иногда отражается мнение, которое хотят защищать. Что же касается таких редких статистических данных, в которых имеется много сведений, то последние часто не соответствуют выводам.

Так, в Марокко * случаи брюшного тифа среди невакцинированных регистрировались не с момента прекращения прививок, как это принято при правильной статистике, но с самого начала прививочной кампании, т. е. с августа, в самый разгар эпидемии, когда к вакцинации только приступили. «Вакцинированные» стали фигурировать в статистических данных только в сентябре, т. е., когда эпидемия шла уже на убыль и среди невакцинированных почти не было заболеваний. В октябре брюшной тиф прекратился.

Принимая во внимание, что прививки убитыми бактериями требуют около месяца, можно думать, что в большинстве случаев происходит следующее. Вакцинацию начинают в разгар эпидемии. Взволнованные власти принимают немедленно энергичные меры, которые сами по себе могут пресечь зло. В течение месяца, когда производятся прививки, эпидемия уменьшается независимо от последних. На следующий месяц, после окончания вакцинации, устанавливают, что случаев брюшного тифа нет или почти нет даже среди невакцинированных.

«Как для врачей, так и для населения,— читаем мы в одном донесении,— внезапное и полное прекращение брюшного тифа в городе после третьей прививки, произведенной 400 жителям, было полной неожиданностью». Действительно, с момента, когда вся восприимчивая часть населения была иммунизирована, *эпидемия, не находя для себя пищи, прекратилась* **.

Не является ли скорее продолжительность прививочного

* Bull. de l'Acad. de Médicine, заседание 5 декабря 1911 г.

** Там же, заседание 20 мая 1913 г.

периода причиной этого внезапного и, главное, полного прекращения эпидемии? Этот период, как нам известно, довольно продолжителен, и в тот момент, когда мы считали иммунитет достаточным, эпидемия приходит к своему естественному концу.

В значительной мере отсутствие точных и достаточно подробных сведений не дает возможности составить себе правильное мнение об эффективности вакцинации. Самые лучшие данные, которые нам удалось найти, относятся к прививкам, проведенным в германских колониях в Юго-Западной Африке.

Когда тщательно изучаешь официальные документы, поражаешься количеству оговорок, встречающихся на каждом шагу. Так, д-р Кун, главный военный врач германских войск *, говорит, что «документы, находящиеся в его распоряжении, не дают возможности составить себе окончательное мнение о качестве прививок»; что «если массовые прививки и способствовали снижению заболеваемости брюшным тифом, все же нельзя исключить и значения других факторов», и с этих же позиций он резюмирует свой рапорт следующим образом: «уменьшение заболеваемости среди вакцинированных не следует рассматривать исключительно как следствие вакцинации, но и как следствие уменьшения восприимчивости, которая наблюдалась среди невакцинированных». На основании собранных наблюдений он делает заключение, что «обнадеживающие результаты прививок должны поощрять дальнейшие исследования в научных институтах».

В другом донесении, опубликованном прусским военным министерством **, мы читаем в виде общего вывода: «метод Пфейффера-Колле для массового применения требует усовершенствования; в настоящий момент этот метод может найти в армии как в мирное, так и в военное время только ограниченное применение».

* Deutsche Militärärzliche Zeitschr., 20 апреля 1907 г., стр. 312.

** Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militärsanitätswesens Berlin, 1908, изд. Авг. Гиршвальда.

Впрочем, если немцы были так довольны противотифозными прививками, как об этом часто говорили в прессе, они поспешили бы провести их у себя, в Германии, особенно на юго-западе, где так часто свирепствует брюшной тиф. Однако после опытов 1905 г. они ни разу не повторили их.

В поисках сведений о прививках, произведенных во Франции и ее колониях, мы всегда наталкивались на трудности, связанные с запрещением сообщать данные о вакцинированных. Имея в своем распоряжении только неполные и мало точные статистические данные, мы обратились к экспериментальным исследованиям, рассчитывая найти в них необходимые основания для внедрения в практику противотифозных прививок людям.

* * *

Смертельный исход брюшного тифа у вакцинированного сенсибилизированной вирус-вакциной субъекта внушил нам мысль, что эта неудача могла быть следствием недостаточной дозировки примененной вакцины; таким образом, вставшая перед нами проблема заключалась в том, чтобы изучить значение дозировки при вакцинации.

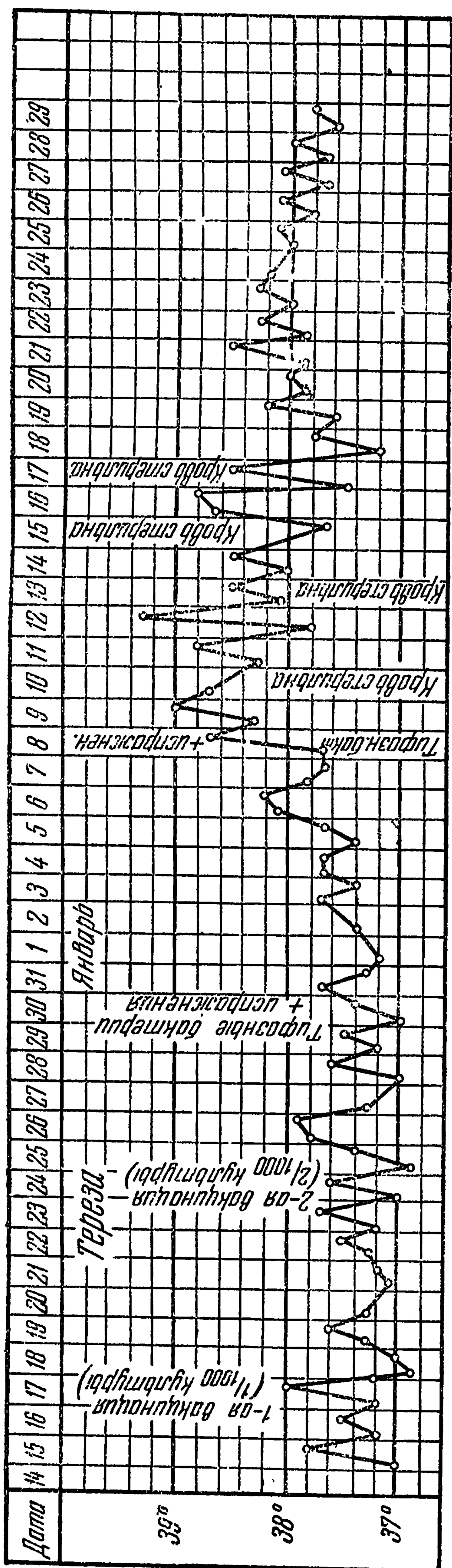
Исходя из обычно применяемой у человека дозы (500—1000 миллионов), мы ввели двум обезьянам (шимпанзе), весом 6—7 кг, соответствующие их весу дозы вируса, т. е. 50 и 150 миллионов микробов. Спустя 8 дней им привили двойную дозу бактерий.

В день испытания к ним присоединили третьего шимпанзе в качестве контроля.

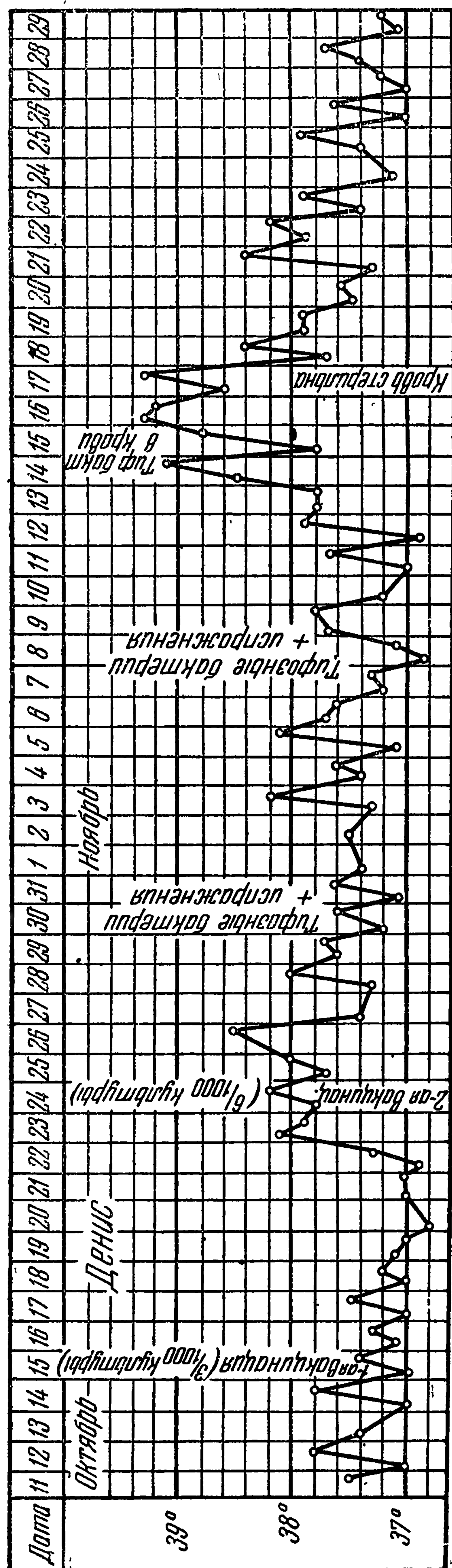
1912 г. 7 октября. Обезьяне *Терезе* ввели под кожу 50 миллионов сенсибилизированных бацилл ($^{1}/_{1000}$ агаровой культуры).

14 октября. *Денису* привили 150 миллионов сенсибилизированных бацилл ($^{3}/_{1000}$ агаровой культуры).

24 октября. *Терезе* — 100 миллионов сенсибилизированных бацилл.



Кривая 1



Кривая 2

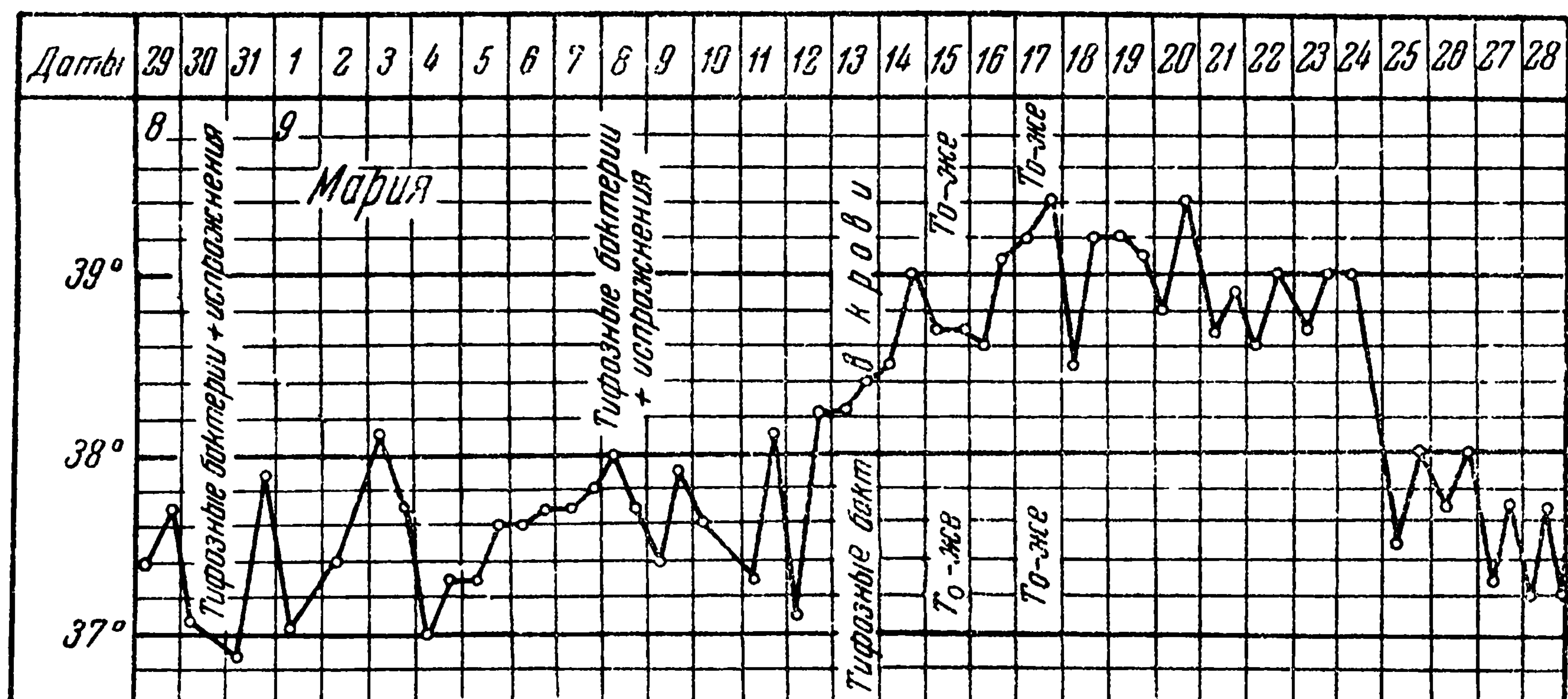
Денису 300 миллионов сенсибилизированных микробов.

30 октября. *Терезе*, *Денису* и контрольному шимпанзе *Марии* смазали ротовую полость двумя кисточками, из которых одна была смочена эмульсией тифозных бацилл (штаммы — Адольф, Констанция, Ида, Окуба), другая — эмульсией тифозных испражнений.

8 ноября. Ввиду того, что обезьяны не реагировали на заражение, смазывание было повторено в тех же условиях.

Дальнейшая история болезни этих трех обезьян видна из трех приведенных ниже кривых.

Истории болезни (кривые 1, 2, 3) этих трех шимпанзе учат нас следующему.



Кривая 3

У контрольной обезьяны, Марии, после пятидневного инкубационного периода наблюдалось повышение температуры (39°), которое держалось 11 дней; посев крови, повторенный 3 раза, дал чистую культуру тифозных бацилл.

У одной из вакцинированных обезьян (Терезы) температура повысилась почти немедленно после введения культуры и держалась 9 дней; однако кровь все время оставалась стерильной, как показали четыре последовательных посева.

У второго привитого шимпанзе (Дениса) появившееся после шестидневной инкубации повышение температуры продолжалось всего 4 дня; палочка Эберта была у него найдена только в первый день лихорадочного состояния, на третий день кровь была стерильной, в то время как из крови контрольного животного продолжали выделяться живые тифозные бациллы.

Таким образом, примененная нами эквивалентная человеческой доза вакцины оказалась недостаточной для шимпанзе.

Этот опыт, несмотря на его отрицательный результат, все же имеет определенную ценность: он показывает, насколько важно знать дозировку применяемой вакцины; даже пользуясь в качестве вакцины живым вирусом, можно получить неполный иммунитет, если вводить недостаточные дозы.

* * *

Опыты, к которым мы сейчас переходим, ставили перед собой цель разъяснить следующие вопросы: какова судьба сенсибилизированного вируса, введенного под кожу шимпанзе? Остается ли этот вирус на месте введения, и если остается, то в течение какого времени? Не появляются ли в определенный момент живые тифозные бациллы в крови? Выделяются ли бациллы в моче или в испражнениях? И, наконец, безусловно ли предохраняет вакцинация достаточными дозами сенсибилизированного вируса против брюшного тифа, как бы массивно ни было заражение?

Нет ничего легче, как проследить судьбу введенных под кожу бацилл: нужно ежедневно извлекать тонкими пипетками подкожный экссудат и делать из одной его части посевы, из другой — мазки.

Для того чтобы наши эксперименты имели по возможности бóльшую ценность, мы ввели трем обезьянам (шимпанзе) массивные дозы — до $^1/_4$ и даже $^1/_2$ агаровой культуры сенсибилизированных бацилл.

При помощи ежедневных подкожных пункций мы убедились в присутствии живых бацилл до 5-го дня; кроме того,

мы наблюдали интенсивный фагоцитоз, который начинался, впрочем, сейчас же после заражения, приблизительно через 5 часов. Посев испражнений всех трех шимпанзе, который производился почти ежедневно с 10 мая по 20 июня, и посев мочи в тех случаях, когда удавалось ее получить, не дали ни разу роста ни одной подозрительной колонии. То же самое наблюдалось и при бактериологическом исследовании крови, несмотря на полное отсутствие лихорадочного состояния; тем не менее мы от времени до времени брали кровь в надежде уловить в тот или другой момент прохождение бацилл в кровяном русле, но все посевы оставались стерильными.

Из всех этих опытов можно сделать заключение, что живые сенсибилизированные тифозные бациллы, введенные даже в массивных дозах под кожу, остаются на месте инъекции, они сохраняют свою жизнеспособность в течение нескольких дней, не проникают в кровь, не выделяются ни с испражнениями, ни с мочой: бациллы уничтожаются на месте введения. Другими словами, вакцинированные живым сенсибилизированным вирусом животные никогда не становятся носителями тифозных палочек.

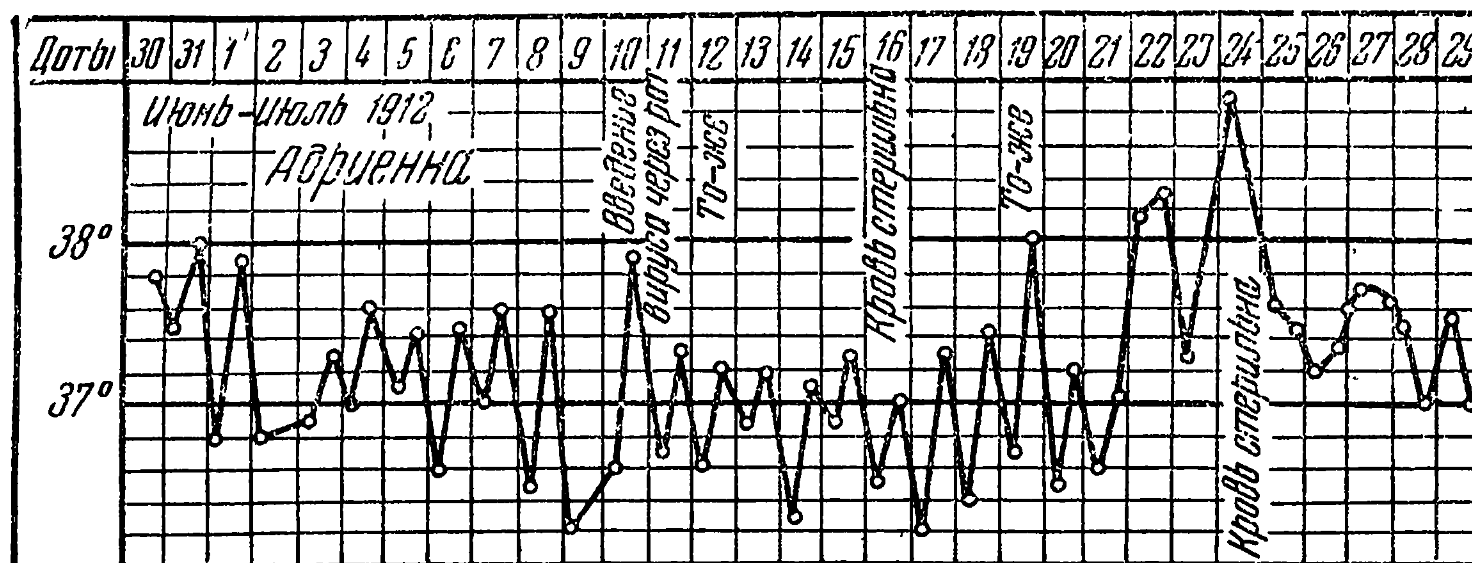
Вот результаты опытов, касающиеся судьбы сенсибилизированной вирус-вакцины в организме и его безвредности с точки зрения распространения инфекции.

* * *

Оставалось еще раз убедиться в иммунизирующих свойствах вирус-вакцины. С этой целью мы использовали трех обезьян, о которых уже шла речь; провакцинировав их, мы ввели через рот всем трем, а также четвертому контрольному животному тифозный вирус. Приводим вкратце их историю болезни и кривые (4, 5, 6, 7).

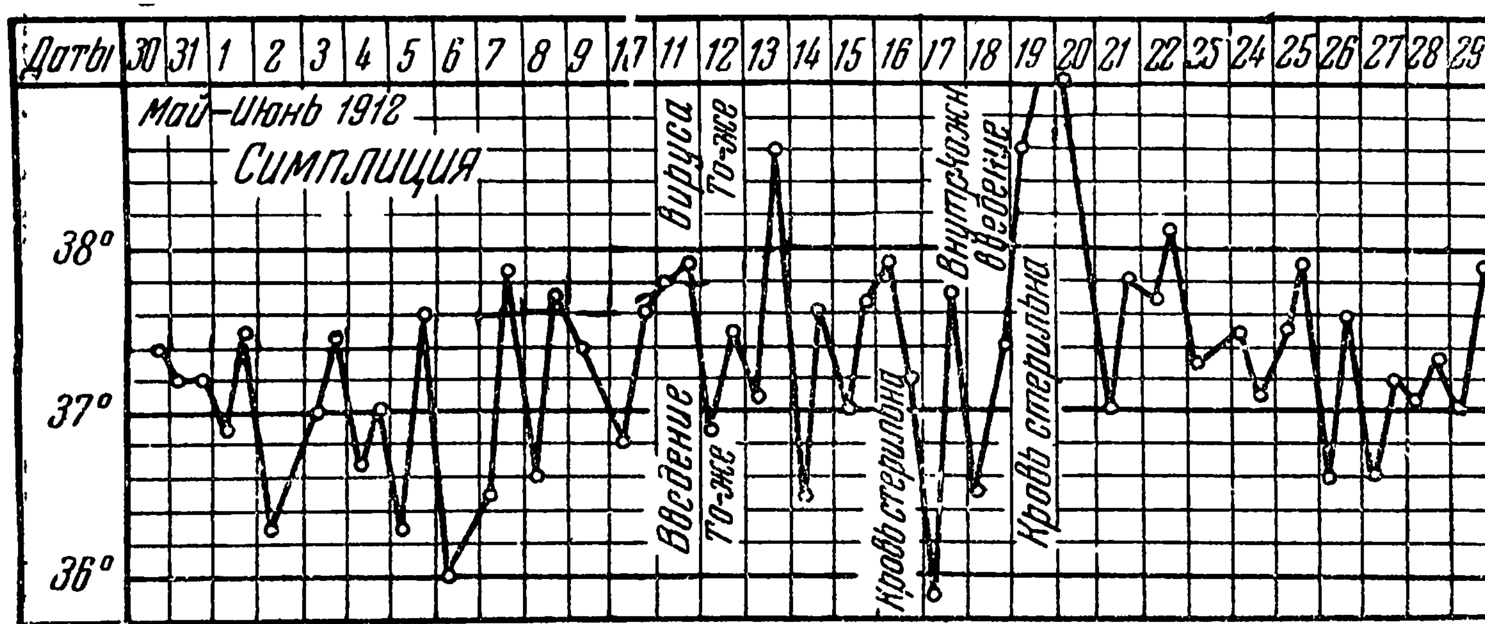
1912, 10 мая. *Адриенне* ввели в первый раз половину агаровой культуры живых сенсибилизированных тифозных бацилл под кожу.

25 мая. Вторая инъекция — $^1/_4$ культуры живых сенсибилизированных бацилл.



Кривая 4

11 июня. Через рот введены живые тифозные бациллы, выделенные от человека и обезьян (Петр, Окуба, Ида, Эмма), и испражнения больного брюшным тифом.



Кривая 5

12 июня. Тот же прием.

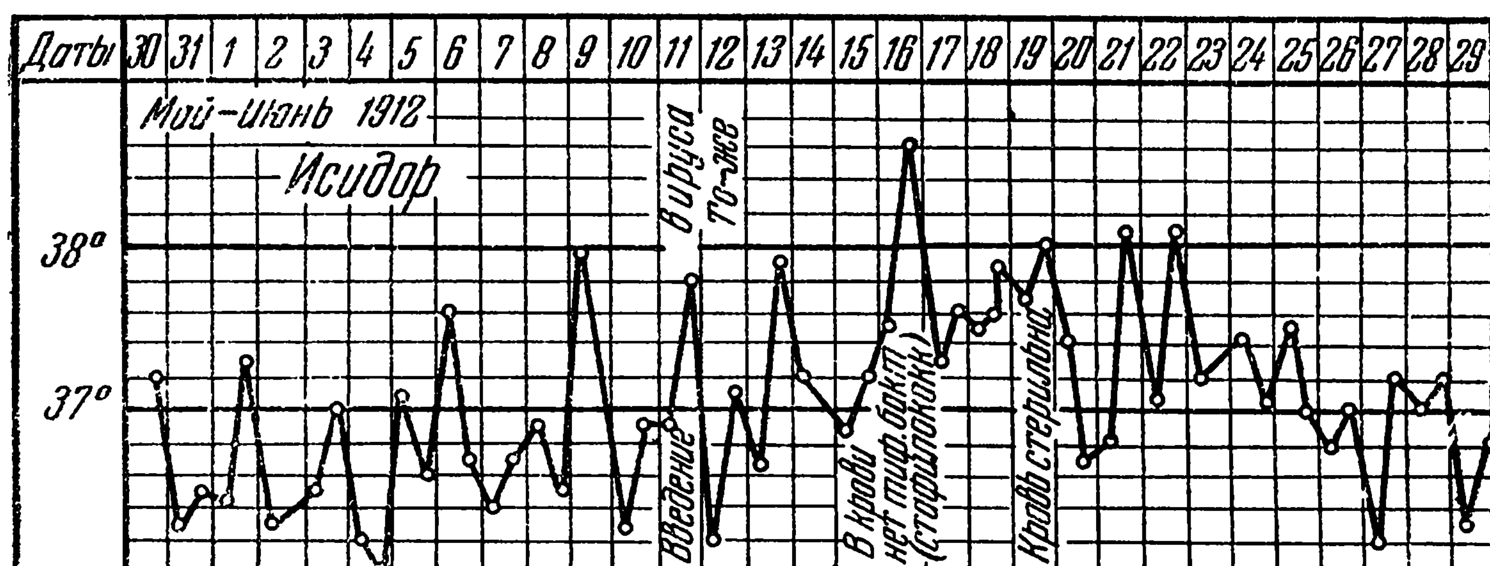
16 июня. Посев крови из локтевой вены стерилен.

19 июня. Кровь стерильна.

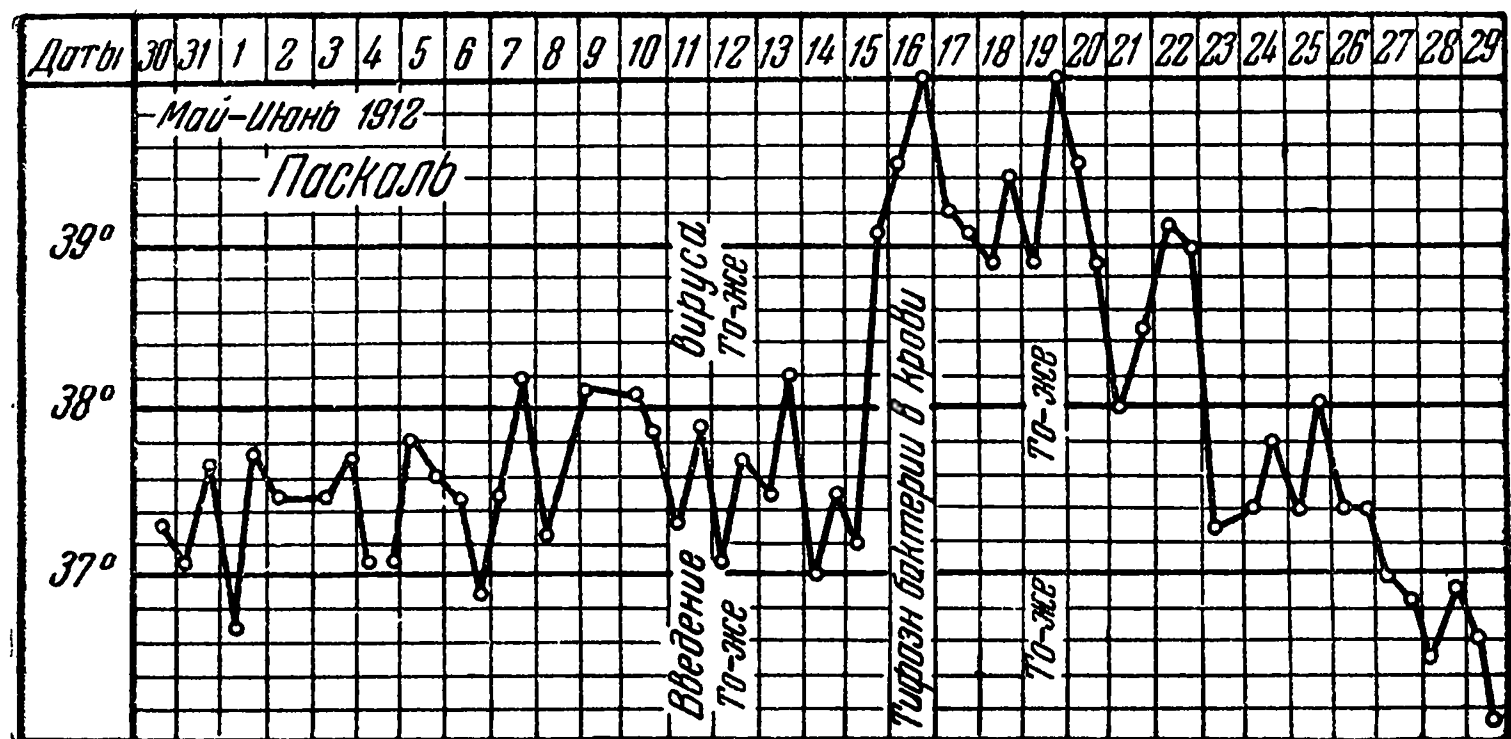
1912 г. 10 мая *Симплиции* вводят под кожу в первый раз культуры живых сенсибилизированных бацилл.

25 мая. Вторая инъекция культуры живых сенсибилизированных бацилл.

11 июня. Введение через рот живых тифозных бацилл человеческого и обезьяньего происхождения (Петр, Окуба, Ида, Эмма) и испражнений больного брюшным тифом.



Кривая 6



Кривая 7

12 июня. То же.

16 июня. Кровь из локтевой вены стерильна.

18 июня. У обезьяны диагносцирован абсцесс ребра. Интрадермальная инъекция вызвала повышение температуры.

19 июня. Кровь стерильна.

1912 г. 17 мая. *Исидору* вводят $^1/_4$ культуры сенсибилизированных живых тифозных бацилл.

25 мая. То же.

11 июня. Прием через рот живых тифозных бацилл человеческого и обезьяньего происхождения (Петр, Окуба, Ида, Эмма) и испражнений больного брюшным тифом.

12 июня. То же.

16 июня. Посев крови дал рост стафилококка.

19 июня. Кровь стерильна.

1912 г. *Паскаль*. Введение через рот живых тифозных бацилл человеческого и обезьяньего происхождения (Петр, Окуба, Ида, Эмма) и испражнений больного брюшным тифом.

12 июня. То же.

16 июня. Посев крови дает рост чистой культуры палочки Эберта.

19 июня. То же.

Эти опыты на четырех обезьянах сразу дали очень четкие результаты. Только контрольная обезьяна заболела брюшным тифом после четырехдневного инкубационного периода, в то время как три, вакцинированные сенсибилизированным вирусом, остались невредимыми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Сенсибилизированная вирус-вакцина вызывает у обезьян-шимпанзе прочный иммунитет против заражения брюшнотифозным вирусом, обусловливающим заболевание у контрольного животного.

2. Сенсибилизированная вирус-вакцина, введенная под кожу в массивных дозах, разрушается на месте; она не проникает ни в кровь, ни в мочу, ни в испражнения; вакцинированные не могут поэтому стать носителями тифозных палочек[126].

УЧЕНИЕ О ФАГОЦИТАХ И ЕГО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ

I. ВВЕДЕНИЕ

При исследовании[127] патогенных микроорганизмов в их отношении к болезненным процессам приходится сталкиваться в большинстве случаев с явлениями реакции со стороны организма, в которых очень большую роль играют амебоидные клетки.

Лишь очень редко случается, что заболевший организм остается совершенно пассивным при проникновении в тело патогенных бактерий, что сопровождается их безграничным размножением; это имеет место, когда в организм проникают наиболее вирулентные из патогенных микроорганизмов. Так, например, коккобациллы куриной холеры при введении их под кожу кроликов или голубей вызывают быстро протекающее смертельное заболевание, причем эти мельчайшие бактерии очень быстро размножаются и распространяются по всему организму, не вызывая воспаления. На месте проникновения этих микроорганизмов отмечается очень незначительное количество жидкости, кишащей коккобациллами, но совершенно лишенной клеточных элементов заболевшего организма.

При введении этих же бактерий под кожу морских свинок наблюдаются совершенно другие явления. В этом случае развивается сильное местное воспаление, причем расположенные рядом кровеносные сосуды обнаруживают ярко выраженную гиперемию и транссудируют жидкость, в которую имми-

грирует огромное количество лейкоцитов. При этих условиях коккобациллы куриной холеры локализуются в месте введения. Они не поступают в кровяное русло, а вызывают абсцесс на месте прививки, после чего животное в большинстве случаев совершенно выздоравливает.

Сравнительное изучение этих явлений, происходящих в организме вслед за внедрением в него одних и тех же бактерий, может легко привести к предположению, что воспаление, вместе с транссудацией и экссудацией клеточных элементов, представляет собой реакцию, восстанавливающую здоровье организма.

Многочисленные исследования, проведенные за последние двадцать лет, полностью подтвердили это предположение.

После того как было определенно установлено, что инфекционные болезни происходят от микроорганизмов, проникающих извне в человеческий и животный организм, всеми было признано, что, как только паразиты попадут в тело живого существа, последнее должно заболеть. Исходя из этой мысли, стали на практике стремиться всеми силами избегать проникновения в организм патогенных микробов. При операциях пытались достигнуть этого применением карболовой кислоты, при различных болезнях — при помощи всевозможных дезинфекционных средств.

При таких условиях всех чрезвычайно поразило открытие того факта, что многочисленные патогенные бактерии — стафилококки, стрептококки, пневмококки, дифтерийные бациллы и холерные вибрионы — могут встречаться в здоровом организме, не вызывая в нем ни малейших признаков заболевания.

Этиологическое направление в медицине привело на некоторое время к представлению, что клеточные изменения в организме играют лишь совершенно подчиненную роль. Появился даже известный антагонизм в науке между микробиологической патологией и целлюлярной. Но немного прошло времени до всеобщего признания того, что клеточные элементы имеют выдающееся значение при инфекционных заболеваниях.

После того как Панум* и Розер** высказали предположение, что белым кровяным тельцам принадлежит известная роль в освобождении организма от патогенных микробов, мне удалось *** при помощи многочисленных фактов привести доказательство того, что лейкоциты и другие подвижные клетки могут захватывать патогенных микробов и умерщвлять их[128]. Тем самым было установлено, что эти элементы имеют исключительное значение как при иммунитете против инфекционных болезней, так и при процессах выздоровления. Все участвующие в этом клетки, обладающие амебоидными протоплазматическими отростками и способные к захватыванию чужеродных тел, были названы мною *фагоцитами* (от Phagos и Cytos).

В дальнейшем естественная история фагоцитов должна будет рассматриваться в их отношении к учению о патогенных микроорганизмах. Первый вопрос, интересующий нас при этом,— вопрос о распространении фагоцитов в природе. Эти клетки могут принимать участие в строении различнейших животных организмов, включая и человека; они могут встречаться и как самостоятельные организмы. В растительном мире фагоциты редки, однако здесь они могут достигать огромных размеров.

II. ПЛАЗМОДИИ МИКСОМИЦЕТОВ И ПРОСТЕЙШИЕ КАК ФАГОЦИТЫ. ФАГОЦИТАРНОЕ ПЕРЕВАРИВАНИЕ У НИЗШИХ ЖИВОТНЫХ

Среди грибковидных организмов существует множество представителей, имеющих своеобразное тело, большей частью со стебельком или ножкой. Эти организмы, называемые миксомицетами, живут на гнилом дереве или на отмерших листьях

* Panum. Virchow's Archiv, т. LX, 1874, стр. 347.
** Roser. Beitr. z. Biologie niederster Organismen, Marburg, 1881.
*** Metschnikoff. Arbeiten d. Zool. Inst. zu Wien, т. V, 1883, стр. 151·, Ann. de l'Inst. Pasteur, 1887—1892, N 1—6.

и состоят из спорангиев, наполненных бесчисленным множеством круглых спор. Как только последние попадают в благоприятные условия, т. е. при достаточной для них влажности, из них выпадают одноклеточные зооспоры со жгутиками, которые и распространяются затем в окружающей жидкости. Эти мельчайшие организмы очень похожи на различных ресничных инфузорий и легко могут сойти за них. Внимательно рассматривая их, можно заметить, как эти зооспоры превращаются в амебоидные существа и, что еще более поразительно, сливаются друг с другом. Таким образом образуются так называемые плазмодии, т. е. голые протоплазматические массы, часто достигающие значительной величины и длины в несколько футов. В такой форме плазмодии миксомицетов являются вообще самыми большими из имеющихся в природе скоплений голой протоплазмы; они чрезвычайно удобны для различных биологических исследований.

При некоторых условиях плазмодии превращаются в большое количество спорангиев, причем вся масса протоплазмы превращается в содержимое спор.

Для наших целей наибольший интерес представляют голые подвижные плазмодии. Они способны реагировать на целый ряд различных раздражений, а также воспринимать твердые пищевые вещества и переваривать их. Ботаникам удалось показать при помощи очень точно поставленных опытов, что плазмодии чувствительны к влажности: в своей вегетативной стадии плазмодии избегают сухости и направляются к сырым местам. Если, например, какой-нибудь плазмодий находится на отмершем листе, а верхняя поверхность последнего, на которой расположен слизистый грибок, начинает высыхать, то плазмодий переселяется на нижнюю, влажную поверхность этого же листа или же на соседний лист, оставшийся сыроватым. Но когда наступает период спорообразования, чувствительность плазмодия становится совсем иной. Вместо того чтобы разыскивать влажные места, плазмодий обращается к сухим. При этих обстоятельствах плазмодии, находящиеся внутри сырой

массы опавших листьев, переползают или на сухую поверхность листьев, или на другие соседние сухие предметы, например, на опавшие ветви кустарников и деревьев. Положительный *гидротропизм* превращается при этом в отрицательный.

Шталь *, сделавший это открытие, нашел также очень ярко выраженную чувствительность плазмодиев миксомицетов к химическому составу среды, с которой они приходят в соприкосновение. Так, например, эти организмы очень привлекает отвар отмерших листьев, в то время как другие вещества, например, растворы сахара и соли, вызывают противоположное действие. По общепринятой номенклатуре, введенной известным ботаником Пфеффером **, плазмодии обладают *положительным химиотаксисом* в отношении растительных отваров и *отрицательным химиотаксисом* в отношении различных химических веществ.

Вследствие своей раздражимости плазмодии приближаются к растворам, служащим для их питания, но удаляются от тех, которые более или менее вредны для их жизни. Однако эти физиологические свойства не неизменны. Так, например, положительный химиотаксис превращается в отрицательный в тех случаях, когда плазмодии уже больше не растут и готовятся к оплодотворению. С другой стороны, и отрицательный химиотаксис может превратиться в положительный. Это происходит, когда плазмодии постепенно привыкают к растворам различных веществ. Если поместить плазмодии Physarum в 0,25%-ный раствор поваренной соли, то они сначала отдаляются от него. Через несколько часов они, однако, возвращаются обратно и вводят свои протоплазматические выросты в солевой раствор. При таких условиях они постепенно привыкают и к более концентрированным растворам той же соли, например в 0,5%. Первоначально отрицательный химиотаксис превращается, следовательно, в несомненно положительный.

---

* S t a h l. Botanische Zeitung, 1889, N 163.

** P f e f f e r. Abhandl. d. mathem.-hys. Klasse d. k. Sächs. Gesellsch. d Wiss., т. XVI, 1890, стр. 161.

Плазмодии миксомицетов способны принимать в себя не только жидкую пищу, как настои растений, но также и твердые инородные тела. При этом последние охватываются протоплазматическими выростами, так что в течение короткого времени эти инородные тела оказываются внутри плазмодиев. Если эти голые массы грибков привести в соприкосновение с разнообразнейшими твердыми телами, то уже через несколько минут можно заметить множество их внутри протоплазматических токов, похожих на текущую лаву. Среди таких поглощенных инородных тел можно найти множество различнейших микроорганизмов как растительного, так и животного происхождения.

Многократно был установлен факт, что плазмодий может легко захватывать живые организмы. Так, например, Пфеффер констатировал это для живых водорослей (пандорин и диатомовых). После недолгого пребывания внутри плазмодиев эти организмы выбрасывались наружу еще в живом состоянии. Челяковский младший * подтвердил этот факт на основании разнообразных и очень точно проведенных исследований. Он наблюдал также продолжительное время несколько водорослей, находившихся внутри плазмодиев (*Chondrioderma difforme*, *Didymium microcarpum* и *Aethalium septicum*), и установил, что многие из поглощенных организмов умерщвляются и перевариваются. Так, например, он констатировал, что «водоросли Navicula и Nitzschia, пребывавшие 2—3 дня внутри плазмодия и вновь извлеченные из него, оказались большей частью умершими, хотя поглощались они все, без исключения, в живом состоянии» (стр. 203).

Вне всякого сомнения остается тот принципиально важный факт, что плазмодий миксомицетов способен пожирать действительно живые организмы. Захваченные плазмодием эвглены долгое время производят свои характерные движения внутри плазмодия. Эвглены сокращаются при этом в шары, а затем снова вытягиваются, принимая свою нормальную веретено-

* Čelakowsky. Flora, т. LXXVI 1892.

образную форму. Между тем по прошествии некоторого времени «движения эвглен внутри плазмодия постепенно затихают», а на третий день Челяковский уже заметил, что «значительное число особей неподвижно и ригидно» (стр. 207). Живые инфузории (*Colpoda cucculus*) «часто попадали в плазмодии и беспрепятственно продолжали в них свои вращательные движения» (стр. 209). Некоторые Colpoda переходили затем в покоящееся состояние и даже начинали делиться внутри плазмодиев.

Бактерии также часто захватываются плазмодиями в живом состоянии. Некоторые при этом вскоре погибают и затем более или менее целиком перевариваются, как это было установлено А. Листером *. Но другие бактерии остаются долгое время живыми. Так, например, Челяковский наблюдал нитевидные формы *Bacillus subtilis*, которые через 6 часов выбрасывались обратно, а еще через 8 часов образовывали внутри себя характерные споры.

Захваченные плазмодием инородные тела обычно под его влиянием более или менее сильно изменяются. Хлорофилл делается коричневым, а клеточное содержимое пожираемых организмов коагулирует и испытывает зернистую дегенерацию.

При исследовании переваривающей деятельности плазмодиев Крукенберг ** уже более 20 лет назад открыл фермент, подобный пепсину, растворявший белковые вещества в кислой среде. Мне удалось позднее показать ***, что внутри плазмодиев образуются пищевые вакуоли, содержащие несомненно кислую жидкость, под действием которой открытый Крукенбергом пепсин может осуществлять свою переваривающую функцию. Чтобы убедиться в этом, нужно только привести в соприкосновение со свежим плазмодием синие лакмусовые зерна. Через непродолжительное время можно наблюдать уже эти зерна, окрашенные в красный цвет внутри красных ва-

* A. Lister. Journ. of the Linn. Soc., т. XXV, 1890, Botany, стр. 435.

** Krukenberg. Untersuchungen a. d. Physiol. Inst. zu Heidelberg, т. II, 1878, стр. 273.

*** Metschnikoff. Ann de l'Inst Pasteur, 1889, N 3, стр. 25.

куолей. При надавливании с известной силой на такой препарат кислое содержимое вакуолей соприкасается с протоплазмой, причем красные зерна тотчас же окрашиваются в синий цвет, потому что, как известно, протоплазма реагирует всегда, как щелочь.

Легко составить себе понятие о реакции в пищевых вакуолях плазмодиев миксомицетов при помощи окраски нейтральротом по Эрлиху. Однопроцентным раствором этой краски перевариваемые вещества окрашиваются (рис. 1) в светлорозовый цвет, что указывает на слабо кислую реакцию.

По новейшим исследованиям Челяковского, получающийся из плазмодиев миксомицетов энзим может вызывать переваривание белковых тел не только в слабо кислой, но также и в нейтральной и даже в слабо щелочной среде. Челяковский давал плазмодиям поглощать свернувшийся куриный белок и устанавливал вслед за тем, что плазмодии могут «даже при полном отсутствии бактерий, т. е. собственными средствами, переводить эту пищу в жидкое состояние» (стр. 232). Однако это переваривание «совершалось одинаково быстро как при щелочной, так и при кислой или же нейтральной реакции» (стр. 236). Поэтому представляется очень вероятным, что энзим плазмодиев не должен рассматриваться как пепсин, но должен причисляться к группе трипсинов.

Плазмодии миксомицетов могут также переваривать крахмал, но в значительно меньшей степени.

Внутриклеточное переваривание, как мы наблюдаем его у миксомицетов, вообще часто встречается в растительном мире.

Давно известно, что некоторые клетки коркового слоя корней орхидей включают целые комки грибных нитей. Это явление истолковывалось как форма «симбиоза» между грибом и орхидеями. По новейшим исследованиям многих ученых (сводка работ которых произведена Ноэлем Бернаром *), оказалось, что в ряде случаев между тем и другим растением разгорается

---

* Noel Bernard. Bull. de l'Inst. Pasteur, 1909, N 7, стр 369.

настоящая борьба, в которой, несомненно, могут быть установлены явления фагоцитоза. Нити грибков, проникающие внутрь клетки, во многих случаях захватываются протоплазмой и очень часто полностью разрушаются. В других случаях клетка корня орхидеи разрушается грибком. Часто остаются живыми оба, и тогда осуществляется симбиоз между грибком и клеткой корня растения.

Многие высшие растения, как тайнобрачные, так и явнобрачные, обнаруживают аналогичные явления, так что теперь фагоцитоз может считаться общим законом для растительного мира.

В мире животных внутриклеточное переваривание распространено чрезвычайно широко. Большинство простейших способно уже принимать в себя инородные твердые тела и переваривать их внутри своей протоплазмы. Наиболее известный пример такого внутриклеточного переваривания представляют амебы, принадлежащие к наиболее просто устроенным низшим организмам.

Уже давно известно, что эти микроскопические существа, постоянно изменяющие внешнюю форму, выпуская из себя и обратно втягивая протоплазматические отростки, могут с большой легкостью поглощать различные инородные тела. Известно также, что амебы, как правило, питаются низшими растениями и животными. Часто можно найти амеб, которые содержат внутри протоплазмы целые водоросли, инфузорий или коловраток. Изменение окраски хлорофилла, так же как и зернистая дегенерация содержимого клеток, не оставляют никакого сомнения в том, что здесь действительно происходит переваривание. Более грубые проявления этого процесса, как, например, выделение остатков после переваривания, были уже издавна исследованы в достаточной степени. Более мелкие подробности процесса переваривания внутри протоплазмы амеб, напротив, только недавно стали изучаться.

Как плазмодии миксомицетов, так и амебы, несомненно, имеют способность пожирать живую пищу. Так, например,

внутри пищевых вакуолей различных амеб легко можно заметить движущихся бактерий. Челяковский * наблюдал внутри одной особи *Amoeba limax* коротконитчатое (изогнутое в виде колена) образование, производившее сильные, активные движения. Это образование оказалось живым эмбрионом, совершенно сходным с теми, которые кружились вокруг плазмодия. Внутри других амеб (*Amoeba verrucosa*) этот же автор видел «многочисленные, частью живые, частью переваривавшиеся водоросли (главным образом хламидомонады)» (стр. 210).

Амебы вообще питаются живой пищей, а многие из них — исключительно бактериями. Удавалось разводить пышные культуры амеб, доставляя для их питания множество бактерий. Изготовляются на агаре культуры различных бактерий, которыми питаются многочисленные амебы, и эти амебы не только живут, но и почти беспрепятственно размножаются. Часто получаются такие культуры амеб с несколькими разными видами бактерий; но иногда удается массовое разведение амеб только с одним единственным видом бактерий. Последние должны в большинстве случаев доставляться амебам в живом состоянии; однако Цужитани ** удалось вырастить культуру амеб исключительно за счет вибрионов, умерщвленных высокой температурой.

Если амебы в течение долгого времени привыкают к определенному виду бактерий, они приобретают способность агглютинировать этих бактерий вне своего тела. Подобные наблюдения были сделаны Мутоном *** над амебами, несколько поколений которых питались исключительно бациллами coli. Он наблюдал, как все B. coli, находящиеся поблизости от пульсирующих вакуолей, агглютинировались в крупные комочки. Благодаря этому амебы легко захватывали бактерий большими массами. Однако агглютинация бактерий не является

* [См. сноску* на стр. 525.— *Ред.*]

** Tsujitani. Zbl. f. Bakteriol., т. XXIV, 1898, стр. 666.

*** Mouton. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1902, N 16, стр. 457.

непременным условием их поглощения, так как эти же амебы захватывают и единичных стафилококков, не агглютинированных в комочки; другие амебы также могут пожирать без труда отдельных, изолированных B. coli.

Захваченные бактерии попадают внутри тела амебы в вакуоли и перевариваются. Уже давно удалось обнаружить в этих питательных вакуолях присутствие слабо кислой жидкости. Лучше всего можно доказать это прибавлением к ней капли раствора краски нейтральрот. Захваченные амебами бактерии окрашиваются при этом в вишнево-красный цвет, что указывает на кислую реакцию. Мутон наблюдал, что из дрожжевых клеток, поглощенных амебами, некоторые оставались неокрашенными, другие же, напротив, окрашивались нейтральротом. Последние находились уже в стадии переваривания.

Разведение амеб в большом масштабе дало возможность Мутону поставить целый ряд очень интересных опытов по изучению пищеварительных энзимов амеб. Для этой цели культуры амеб, разросшихся на поверхности агаровых пластинок, взбалтывают в воде. Жидкость центрифугируется, причем амебы осаждаются в осадок, который обрабатывается затем глицерином. Амебы, при мацерации в глицерине, выделяют значительное количество энзима, служащего для внутриклеточного переваривания, и этот энзим можно осадить спиртом. Получаемый осадок легко растворяется в воде, из которой можно центрифугированием удалить все оставшиеся там тела амеб.

Водный раствор энзима с несомненностью обнаруживает переваривающее действие как на желатину, так и на свернувшийся фибрин. Яичный белок также переваривается этим энзимом, хотя и в незначительной степени. Быстрее всего переваривание происходит в нейтральной среде, но может осуществляться также и при слабо щелочной и слабо кислой реакциях. Если степень щелочности больше той, при которой изменяет окраску фенолфталеин, действие энзима прекращается. Но при нейтральной и даже при слабо кислой реакции, обна-

руживаемой при помощи лакмуса, вновь наблюдается переваривающее действие. Когда жидкость дает с метилоранжем кислую реакцию, переваривающее действие «амебодиастаза» равно нулю. Этот энзим амебы действует при различных температурах; переваривание идет лучше при температуре выше 25°, но энзим обнаруживает ясно выраженное действие и при гораздо более низких температурах. Это не должно вызывать удивления, так как амебы в наших широтах большей частью живут в довольно холодных водах. Только при температуре 8° действие энзима сильно замедляется, а затем, при дальнейшем понижении температуры, и совсем прекращается.

Выше 50° активность диастаза амебы начинает заметно уменьшаться, а при 60° и выше переваривание совершенно прекращается. Таким образом, подытоживая все эти наблюдения, мы должны диастаз амебы причислить к группе трипсинов[129]. Не подлежит, конечно, никакому сомнению, что именно этот энзим в пищевых вакуолях живых амеб переваривает многие инородные тела и особенно мельчайшие организмы, а среди них и бактерий. Исследования Мутона, направленные непосредственно на изучение этого вопроса, дали поразительнейшее подтверждение нашим выводам. Если прибавить к водному раствору амебодиастаза некоторое количество различных бактерий, перед этим умерщвленных хлороформом, то получается мутная жидкость, которая через несколько времени становится совсем прозрачной. При этом тела бактерий разбухают, становятся постепенно светлее и затем совершенно растворяются. Так как этот процесс протекает точно таким же образом и при тех же условиях, как и растворение фибрина или желатины (реакция, температура), то несомненно, что здесь имеет место переваривание бактерий диастазом амебы. Сравнительные исследования показали, что при этом растворении тел бактерий не может быть и речи о самопереваривании. Так, например, действие амебодиастаза яснее всего проявляется на B. coli, которые совершенно лишены способности самопереваривания.

Замечательно, что Мутону ни разу не удалось наблюдать переваривания живых B. coli посредством амебодиастаза. Но из этого отнюдь нельзя сделать вывод, будто бы живые амебы могут питаться исключительно мертвыми бактериями. Может быть, кто-нибудь захотел бы из установленных Мутоном фактов вывести заключение, что бактерии, служащие пищей для амебы, сначала должны быть умерщвлены вне тела амебы, чтобы подвергнуться затем действию энзима в пищевых вакуолях. В действительности же нужно скорее признать, что при обработке тел амеб для извлечения амебодиастаза только часть действующих там энзимов освобождается и этой части достаточно для того, чтобы подействовать на уже умерщвленных бактерий.

Поиски энзимов, которые могли бы переваривать крахмал или жиры, до сих пор приводили лишь к отрицательным результатам. До сих пор удавалось получать только амебодиастаз, действующий протеолитически, который обнаруживает большое сходство с энзимом плазмодиев и который так же близко родственен пищеварительным ферментам других простейших.

Амебы, как и вообще корненожки (Rhizopoda), должны рассматриваться, как настоящие фагоциты, так как они пожирают живые инородные тела и переваривают их внутри своих клеток. Огромное большинство инфузорий также должно быть причислено к категории самостоятельно живущих фагоцитов. Как жгутиковые (Flagellata), так и вышестоящие, снабженные ресничками инфузории (Ciliata), питаются лишь в редких случаях веществами, перешедшими в растворенное состояние вне их тела. Огромное большинство захватывает живую пищу и переваривает ее затем внутриклеточно, в пищевых вакуолях. Инфузории, стоящие выше Rhizopoda, имеют ротовое отверстие, через которое твердая пища проходит внутрь протоплазматического тела. В протоплазме она окружается жидкостью, и ее можно наблюдать в виде маленьких глыбок внутри вакуолей. Поглощенные тела перевариваются лишь отчасти, так как большое количество экскрементов выбрасывается наружу через преформированное анальное отверстие.

Уже давно известно, что пищеварительные вакуоли инфузорий имеют ясно выраженную кислую реакцию. Поглощенные зерна лакмуса в короткое время окрашиваются в красный цвет; сернокислый ализарин также обнаруживает ясно выраженную кислую реакцию, принимая лимонно-желтую окраску. При помощи нейтральрота вакуоли тотчас же окрашиваются в пурпурово-красный цвет, что имеет то же самое значение. Это правило относится к огромному большинству инфузорий, что можно легко наблюдать на вортицеллах и парамециях, но оно не имеет абсолютного характера. У некоторых инфузорий, например, у *Nassula elegans*, пищеварительные вакуоли обнаруживают явно щелочную реакцию. Достаточно в капельку воды, в которой плавают живые Nassula, прибавить немного однопроцентного раствора нейтральрота, чтобы тотчас же большинство пищевых вакуолей окрасилось в коричневый цвет. Этот коричневый цвет очень характерен для щелочей (рис. 2*).

Ниренштейн ** установил что, реакция может сильно изменяться внутри вакуолей. Кислая вначале, она вскоре может стать явно щелочной. Он полагает, что выделяемая кислота служит для умерщвления поглощенных бактерий и других употребляемых в пищу организмов, щелочь же нужна для осуществления пищеварительного действия внутриклеточных энзимов.

Что касается этих энзимов, то лишь несколько лет тому назад Менилю и Мутону *** удалось обнаружить их в теле парамеций.

Однако в то время как большинство простейших должно рассматриваться как самостоятельно живущие фагоциты, огромное большинство многоклеточных животных (Metazoa) следует считать организмами, содержащими большее или меньшее количество фагоцитов. Животные, не содержащие таких

* Mesnil. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1901, N 15, стр. 352.

** Nirenstein. Zeitschr. f. allg. Physiol., т. V, 1905, стр. 435.

*** Mesnil et Mouton. Comptes rendus de la Soc. Biol., 1903, стр. 1016.

пожирающих клеток, представляют собой редкие исключения. У многих беспозвоночных весь пищеварительный эпителий кишечного тракта состоит из сидячих фагоцитов. Сюда относятся губки, большинство животных со стрекательными органами (Coelenterata) и черви (Turbellaria). Поглощаемая пища или захватывается отдельными эпителиальными фагоцитами с амебоидными выростами, или же эти фагоциты сливаются между собой, обволакивая чужеродные тела больших размеров. При этом возникают настоящие плазмодии, изумительно напоминающие миксомицетов. Можно наблюдать поразительные примеры у сифонофор и так называемых *Turbellaria acoela*. Первые являются ярко выраженными хищниками, способными захватывать своими стрекательными нитями различных морских животных, например, целых ракообразных, и препровождать их в свои пищеварительные органы. При таких условиях пища окружается рядом амебоидных энтодермальных фагоцитов; они сливаются в очень большие протоплазматические массы, внутри которых совершается переваривание. У Acoela кишечник состоит из настоящего плазмодия, т. е. представлен множеством совершенно слившихся между собой клеток, в которых только сохранились отдельные ядра. Вся картина очень напоминает эндоплазму высших инфузорий, и с нею прежде часто сравнивали кишечник Acoela.

Из процессов внутриклеточного переваривания у беспозвоночных больше всего известны те, которые совершаются в энтодермальных фагоцитах актиний. Эти красивые морские животные захватывают свою добычу при помощи щупалец и препровождают ее в свою объемистую пищеварительную камеру, снабженную множеством так называемых мезентериальных нитей. Мезентериальные нити одеты эпителием, принадлежащим энтодерме; от него отходят длинные протоплазматические отростки, служащие для захватывания частиц пищи.

С давнего времени стремились познакомиться подробнее с механизмом переваривания актиний, но не удавалось притти к какому-нибудь определенному выводу относительно этого

механизма, так как не было возможности найти в пищеварительной полости этих животных действенных пищеварительных соков. Лишь позже мне удалось установить, что актинии переваривают свою пищу совсем не при помощи выделяемых секретов, а исключительно внутриклеточным путем. Давая актиниям мышцы рака или другую пищу, посыпанную порошком кармина, можно вскоре заметить кусочки этих мышечных волокон с частицами кармина внутри клеток энтодермы мезентериальных нитей. Поэтому нужно считать эти клеточные элементы настоящими фагоцитами.

Если прибавить в пищу актиний вместо кармина несколько мелких частиц синего лакмуса, то вскоре можно увидеть, что мезентериальные нити окрасились в розовый или фиолетовый цвет. Эта реакция доказывает, что внутриклеточное пищеварение актиний происходит в слабо кислой среде.

Менилю *, проводившему более подробные исследования пищеварительного действия экстрактов из мезентериальных нитей, удалось констатировать их ярко выраженное ферментативное действие. Эти экстракты особенно эффективны в отношении белковых веществ. Фибрин и свернувшийся белок могут перевариваться ими как в нейтральной, так и в слабо кислой или слабо щелочной среде. Действующий при этом энзим, названный *актинодиастазой*, поразительно напоминает *амебодиастазу* и другие энзимы группы трипсинов.

Актинодиастаза хорошо переваривает при 15—20°, т. е. при температуре, при которой актинии усваивают пищу в природе. Но самой благоприятной температурой при опытах in vitro оказалась температура 36—45°. Более высокие температуры ослабляют действие актинодиастазы, а при 55—60° переваривание посредством нее, как и посредством амебодиастазы, совершенно прекращается. Среди продуктов переваривания экстрактами мезентериальных нитей нашли, кроме пептонов, еще тирозин и хромогены белка.

* [См. сноску* на стр. 533.— *Ред.*]

При помощи опытов, проведенных на амебах и актиниях, было получено лучшее доказательство того, что внутриклеточное переваривание является несомненно энзиматическим, отличающимся от обыкновенного переваривания высших животных главным образом тем, что переваривающие ферменты не выделяются наружу, а действуют внутри производящих их клеток.

Среди низших животных исключительный интерес для учения о фагоцитах представляют собой губки, так как у этих беспозвоночных переваривающая деятельность фагоцитов распространяется не только на кишечный эпителий, но и на подвижные соединительнотканные клетки среднего слоя тела. Благодаря сильному движению ресничек, находящихся на клетках энтодермы губок, образуется быстрый ток в окружающей их воде, причем взвешенные в ней маленькие тельца быстро несутся по организму губок. При этом более мелкие предметы — одноклеточные водоросли или другие низшие организмы — захватываются как энтодермальными клетками, так и многочисленными амебоидными элементами мезодермы. Замечательно, что эти два главных слоя, энтодерма и мезодерма, не резко разделяются между собой, так что инородные тела легко проникают из «кишечной полости» в опорные ткани тела: получается так, как если бы съеденная нами пища беспрепятственно попадала из содержимого кишечника в брюшную полость и лимфатические сосуды.

В то время как внутриклеточное пищеварение в эпителии кишечного канала сохранилось только у низших беспозвоночных, у высших беспозвоночных (у членистоногих, у большинства червей и моллюсков), так же как и у всех позвоночных животных, оно заменилось внеклеточным пищеварением; все же пищеварительная функция подвижных клеток мезодермы сохранилась во всем мире животных, не исключая и человека. Фагоциты энтодермы постепенно утратили способность втягивать в себя инородные тела и переваривать их в пищевых вакуолях; они превратились в железистые клетки, которые

выделяют наружу вырабатываемые в них пищеварительные секреты. Вместе с прекращением фагоцитарной деятельности клетки кишечного эпителия утратили также способность выпускать амебоидные выросты. Внутриклеточное переваривание обратилось при этих условиях во внеклеточное.

Но в области мезодермальной ткани сохранились первоначальные условия. Поступающая извне пища у большинства животных не может легко проникать в мезодерму, что бывает обычно у губок, так как пищеварительные органы первых строго обособились.

Несмотря на это, амебоидные клетки мезодермы находят достаточно поводов захватывать различные твердые тела и переваривать их внутри себя совершенно так же, как это делают амебы или фагоциты энтодермы актиний в отношении различных питательных веществ. Представим себе, что через маленькую щель в кишечной стенке проникло в брюшную полость некоторое количество пищи. Тотчас же вокруг постороннего тела соберется множество амебоидных клеток — разного рода лейкоцитов, которые в качестве фагоцитов начнут поглощать разные составные части пищи и, насколько возможно, изменять и переваривать их. Обычно процесс этот называется резорбцией, но по существу своему это не что иное, как интрацеллюлярное переваривание внутри подвижных клеток мезодермы.

Когда при хирургической операции вшивают нити кетгута в человеческий организм, то они более или менее скоро «резорбируются». Внимательное изучение происходящих при этом процессов очень ясно показывает, что здесь дело идет опять-таки об интрацеллюлярном захватывании или же переваривании инородных тел внутри фагоцитов мезодермы.

Чтобы у читателя не оставалось больше сомнения в том, что процессы резорбции сводятся просто к внутриклеточному перевариванию фагоцитами, необходимо несколько подробнее остановиться на наблюдаемых при этом явлениях.

III. РОЛЬ ФАГОЦИТОВ ПРИ РЕЗОРБЦИИ КОРПУСКУЛЯРНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

Разнообразнейшие явления резорбции твердых тел ежедневно происходят как в человеческом теле, так и в теле животных. Так, например, мы видим в каждом препарате селезенки множество амебоидных клеток ее пульпы, содержащих так называемые кровяные тельца. Подобная же картина часто наблюдается в лимфатических железах. Железы брыжейки часто бывают окрашены в красный или розовый цвет, так как они содержат множество таких амебоидных клеток с кровяными тельцами внутри. При более или менее сильных кровоизлияниях, как подкожных, так и полостных, вытекающие наружу кровяные тельца захватываются амебоидными подвижными лейкоцитами и затем более или менее совершенно растворяются в них.

Наряду с этими явлениями резорбции, правда, очень частыми или же почти постоянными, но представляющими собой, однако, случайность как у низших, так и у высших животных, включая и человека, наблюдаются подобные же явления, которые носят совершенно нормальный физиологический характер. Так, например, у многих беспозвоночных и позвоночных животных имеет место более или менее полный метаморфоз строения их тела и их внутренней организации, причем органы и ткани уничтожаются путем резорбции.

Проще всего происходят эти явления у низших беспозвоночных животных. Мною они были исследованы сначала у иглокожих, а именно у голотурий. Со времени создавшего эпоху открытия Иоганна Мюллера * известно, что неуклюжие, неподвижно живущие на дне моря голотурии, или морские кубышки, в личиночной стадии представляют собой очень изящных, прозрачных маленьких животных, плавающих на поверх-

* Müller Joh. Abhandl. d. k. Akad. d. Wiss. zu Berlin, 1849—1855.

ности моря. На первый взгляд никак нельзя было бы принять эти личинки, названные аурикуляриями, за раннюю стадию голотурии, как и неуклюжих гусениц за личинки бабочек. А между тем было твердо установлено, что аурикулярии, действительно, превращаются в голотурий. При этом многие органы личинок исчезают, как, например, крыловидные образования, снабженные ресничками. Это происходит в результате того, что множество блуждающих клеток, подобных лимфатическим тельцам и живущих всю жизнь в полости тела, приближается к ресничным органам и пожирает их с большой быстротой. Происходящие при этом процессы лучше всего можно сравнить с поглощением пищи и внутриклеточным перевариванием у амеб. Вследствие утраты органов движения превращенные аурикулярии падают на дно моря и начинают вести там совсем новый для них образ жизни.

После того как самый существенный процесс метаморфоза иглокожих (голотурий, морских звезд и др.) был сведен к резорбционной деятельности фагоцитов, можно было приняться за изучение других явлений превращения в мире животных. В этом направлении самые интересные данные были получены относительно метаморфоза различных насекомых.

Обыкновенные мухи — очень подходящий объект для такого рода исследований. Хорошо известные всем личинки мух с большой быстротой окукливаются, причем бо́льшая часть органов личинки гибнет, и получается сплошная творожистая масса. Почти 40 лет тому назад фрейбургский зоолог Вейсман * описал метаморфоз двукрылых и упомянул при этом об одном замечательном явлении, которое он назвал *гистолизом*. Ткани внутренних органов, а именно поперечнополосатые мускулы, распадаясь, образуют некоторого рода бластему, из которой затем возникают новые клетки. Получаются конгломераты этой бластемы, так называемые зернистые шары, не имеющие ядер. Последние образуются позже и, по мнению

* Weismann. Zeitschr. f. wiss. Zool., т. XIV, 1864.

Вейсмана, путем некоторого generatio aequivoca, после чего уже развиваются новые ткани.

Это было, конечно, последней попыткой[130] доказать возможность образования клетки не из прежде существовавших клеточных элементов, а из неорганизованного вещества, что находится в противоречии с знаменитым тезисом Вирхова: «omne cellula e cellula». Почти двадцать лет оставались неразъясненными описанные Вейсманом замечательные факты, пока, наконец, почти одновременно А. Ковалевский * и ван Риис ** не объяснили их с позиций фагоцитарного учения. Зернистые шарики куколок мух оказались ядерными лейкоцитами, которые были наполнены до предела частичками различных тканей. Гистолиз состоит, по мнению этих авторов, вовсе не в распаде тканей, сделавшихся бесполезными и превратившихся в бесформенную бластему, но в поглощении определенных тканевых частиц активно действующими амебоидными бесцветными кровяными тельцами.

Такой результат можно было предсказать заранее на основании фактов, установленных по поводу метаморфоза голотурий и морских звезд. И в том и в другом случае, известные органы уничтожаются посредством фагоцитоза и перевариваются внутри клеток. За последние десятилетия возникла целая литература о превращении насекомых, в которой обсуждается вопрос об исчезновении личиночных органов.

Некоторые ученые высказывались по этому вопросу совершенно в духе теории фагоцитов, считая, что внутренние органы, погибающие при метаморфозе, поглощаются этими пожирающими клетками. Другие исследователи, среди которых я назову Коротнева***, Караваева****, Нетцеля *****, Терра****** и Бер-

* Kowalewsky. Zeitschr. f. wiss. Zool. т. XLV, 1887.
** Van Rees. Zoologische Jahrbücher, Abt. Anatomie, т. III, 1888.
*** Korotneff. Biol. Zbl., т. XII, 1892.
**** Karawaeff. Zeitschr. f. wiss. Zool., т. LXIV, 1898.
***** Noetzel. Virchow's Archiv, т. CLI, 1897.
****** Terre. Comptes rendus de la Soc Biol., 1898—1900.

лезе *, приписывали фагоцитам подчиненную роль или даже вовсе отрицали их значение. Эту дискуссию довершает теперь тот факт, что в некоторых случаях, как, например, у мух, существуют лейкоциты, пожирающие различные органы личинок, их мышцы, слюнные железы и пр., но у других насекомых фагоцитоз осуществляется особыми, сидячими, фагоцитами. Так, например, поперечнополосатые мускульные волокна в некоторых случаях уничтожаются не блуждающими лейкоцитами, но собственными мускульными элементами саркоплазмы. Несомненно существуют также случаи, когда оба рода фагоцитов, т. е. и лейкоциты и клетки саркоплазмы, участвуют в уничтожении поперечнополосатых мышц[131]. Зоологи, искавшие в метаморфозе бабочек, например моли, такие же факты, какие наблюдались ван Риисом и Ковалевским у мух, боятся впасть в противоречие с общим учением об участии фагоцитов в метаморфозе насекомых. И в этом они неправы, так как все дело разъясняется тем, что у бабочек главную роль играют именно фагоциты мышц.

Когда Ковалевский начал свои исследования мух в Одессе в 1883 г., он вначале тоже не мог обнаружить фагоцитоза. Но такой опытный и внимательный наблюдатель не мог долгое время находиться в заблуждении. Вскоре ему бросились в глаза внедрившиеся в мускульное вещество лейкоциты, что и помогло ему разрешить этот вопрос в утвердительном смысле. Я сам был свидетелем этих исследований. Препараты Ковалевского были образцовыми, а результаты настолько обоснованными, что было бы бесполезной тратой времени разбираться в деталях многих работ неопытных молодых ученых, которые часто неправильно понимали получаемые ими данные. Вот почему Ковалевский никогда больше не возвращался к этому предмету, несмотря на многие разногласия, существовавшие по этому вопросу.

Совсем недавно о метаморфозе насекомых появилось несколько

---

* Berlese. Zool. Anzeiger, т. XXIII, XXIV, 1900—1901.

монографий, которых я хочу здесь кратко коснуться. Так, Англа * исследовал превращение ос и пчел, и это привело его к выводу, что наряду с фагоцитозом существует еще своеобразное внеклеточное растворение органов личинок, которое он обозначил как «лиоцитоз». Это явление состоит, повидимому, в том, что многие клеточные элементы гибнут из-за соседства с ними некоторых клеток, выделяющих пищеварительные энзимы. Во всей работе Англа не приведено, однако, ни одного доказательства в пользу правильности его взгляда. Когда этот ученый хотел убедить нас в своей правоте, он показал нам свои препараты, где на срезах были отдельные клетки жировых тел без ядер. Каждому известно, что большие клетки, подобные только что упомянутым, на срезах могут казаться не имеющими ядер, если срез слишком тонок и не охватывает всей клетки. Но Англа на основании своих препаратов сделал вывод, что клетка лишена ядра из-за «лиоцитоза», не показав, однако, какой-либо промежуточной стадии переваривания ядра.

Несколько позже другой французский исследователь, Ванэй **, в Лионе опубликовал работу по метаморфозу двукрылых, в которой пытается доказать, что исчезновение личиночных органов этих насекомых может происходить отчасти из-за фагоцитоза, отчасти же из-за прямого растворения. Последнее он описывает у комароподобных двукрылых, у которых бывает далеко не такой полный метаморфоз, как у мух в собственном смысле. Впрочем, и Ванэ не приводит никакого доказательства в пользу прямого растворения органов и судит о нем лишь по отсутствию фагоцитоза.

Нет надобности долго останавливаться на критике этих исследований, так как это было сделано очень основательно и добросовестно Ц. Перэ ***. Этот ученый исследовал метамор-

* Anglas. Bull. scient. de la France et de la Belgique, т. XXXIV, 1900.

** Vaney. Ann. de l'Univ. de Lyon, 1902.

*** C. Perez Bull. scient. de la France et de la Belgique, т. XXXVII, 1902, стр. 195; Archives de Zool. expér., т. IV, 1910, серия 5, стр. 1.

фоз муравьев (*Formica rufa*) и мух (*Calliphora erythrocephala*) и установил при этом множество интересных фактов, правильность которых он мог доказать мне и проф. Менилю самым убедительным образом.

Явления превращения муравьев (я могу сказать, что и вообще Hymenoptera) далеко не так ярки, как превращения мух. И все же фагоцитоз играет здесь выдающуюся роль. Перэ приходит к выводу, что фагоцитоз представляет собой, повидимому, общий процесс, посредством которого происходит разрушение специализированных внутренних органов, исчезающих при метаморфозе. Этот процесс отсутствует в тех случаях, когда мало специализированные органы, не разрушаясь, приспособляются к новым условиям и сохраняются в организме, возникающем в следующей стадии метаморфоза. Таким образом, по существу фагоцитоза не происходит там, где нет гистолиза (стр. 387). Что касается, в частности, муравьев, то Перэ мог убедиться в исчезновении клеток жировых тел, когда они становятся добычей фагоцитов; но если они остаются существовать, тогда накопленные в них запасные вещества потребляются внутри самих жировых клеток посредством внутриклеточного переваривания. Но и в этом случае не может быть и речи о гистолизе без фагоцитоза.

Не может быть сомнения в том, что некоторые внешние придатки, как хвостовые нити, усики и т. п., при метаморфозе могут просто отбрасываться без всякого участия в этом фагоцитоза. Далее, совершенно правильно и то, что кишечный эпителий непосредственно сбрасывается в кишечный просвет. Но такие факты ничуть не опровергают вывода, что внутренние органы, погибающие при метаморфозе, исчезают посредством фагоцитоза. Общее значение фагоцитоза при превращении беспозвоночных может быть еще подтверждено его участием в разрушении личиночных органов асцидий (Ковалевский), Phoronis (Руль) и некоторых ракообразных (Коллери и Мениль).

Что касается позвоночных животных, то лучшим примером является метаморфоз бесхвостых амфибий (жаб, лягушек

и т. п.). Поэтому не должно казаться странным, что я с самого начала моего изучения фагоцитов обратил особое внимание на резорбцию хвоста головастика. Должен сознаться, что я ждал a priori, что встречусь с явлением, очень сходным с воспалением. Я полагал, что быстрое исчезновение хвостового органа может осуществиться только через посредство многочисленных лейкоцитов и что, следовательно, атрофия хвостовых мускулов должна начинаться с бурного внедрения этих белых кровяных телец. Однако исследования мои вовсе не подтвердили такого предположения. Я не мог наблюдать ни появления лейкоцитов по краям органа, ни диапедеза их в хвосте головастика. Но, несмотря на это, я мог легко убедиться в том факте, что исчезающие мышцы личинки гибнут в результате несомненного фагоцитоза. В моей первой опубликованной работе * я ограничился лишь сообщением этого результата. Только позже мне удалось привести доказательства того **, что в разрушении поперечнополосатых мышц головастика принимают участие своеобразные мускульные фагоциты. В микроскопически малых, но совершенно нормальных мускульных волокнах наблюдается увеличение числа мускульных ядер, а также и рост окружающей их так называемой саркоплазмы. Затем эти образования начинают пожирать поперечнополосатую миоплазму, вследствие чего происходит распадение всего мускула на множество ядросодержащих саркопласт. В конце концов поглощенные куски мускула перевариваются внутри клеток, после чего свободно двигающиеся мускульные фагоциты переходят в лимфатический мешок брюшины.

Хотя эти явления можно наблюдать без труда и с большой точностью, все же мои выводы вызвали целую полемику. Лоос *** первым высказал мнение, будто бы фагоцитоз играет в метаморфозе лягушки лишь очень незначительную роль и что

* Metschnikoff. Biol. Zbl., 1883.

** Metschnikoff. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1892, N 6, стр. 1.

*** Loos. Preisschriften gekrönt. u. herausgegeb. v. d. fürstl. Jablonowskischen Gesellsch. zu Leipzig, 1889

свыше 90% мускульных волокон гибнут, непосредственно растворяясь в соках тела. Позже выступил Батайон * с целым рядом печатных трудов; он пришел к выводу, что фагоциты, которые должны считаться настоящими лейкоцитами, принимают участие в уничтожении мускулов лишь во вторую очередь и что мускульные волокна дегенерируют совершенно самостоятельно, независимо от фагоцитов.

Чтобы довести эту полемику до конца, я представил в Парижское Биологическое общество (Société de Biologie) собрание моих препаратов, относящихся к этому вопросу, и просил членов общества, желавших составить себе окончательное мнение, сравнить эти препараты с препаратами Батайона, демонстрировавшимися на том же заседании. Нетрудно было убедиться в правильности сообщенных мною фактов. С тех пор я считал уже излишним снова сообщать в печати об этом предмете.

Мои собственные исследования о метаморфозе иглокожих и амфибий, так же как и просмотр микроскопических препаратов Ковалевского и Перэ, касающихся метаморфоза насекомых, не оставили у меня никакого сомнения в том, что фагоцитоз имеет общее значение при резорбции личиночных органов во время превращения. Все другие сообщения относительно физиологии процессов резорбции могли только еще сильнее подтвердить мои выводы, так что самые факты сделались совершенно несомненными.

Теперь было бы особенно важно выяснить причины, по которым личиночные органы в короткое время должны делаться жертвами фагоцитов. Пока существовало мнение, что эти ткани сначала должны серьезно повреждаться и только потом пожираться фагоцитами, нужно было отыскать причину такого их ослабления. Но, насколько вообще можно составить себе об этом суждение, оказалось, что и совсем неповрежденные мышцы и железы могут быть захвачены фагоцитами, так что иногда одна половина мышцы еще совершенно сохраняет свои нормальные

* Bataillon. Ann. de l'Univ. de Lyon, 1891.

свойства, а другая половина этого же пучка мускульных волокон уже поглощена фагоцитами. Поэтому трудно отказаться от мысли, что у фагоцитов может наступить своеобразное возбуждение, в результате которого они начинают захватывать различные части тканей личинок. Таким образом, возникает борьба между клетками, причем только те могут устоять против фагоцитов, которые имеют какие-либо средства для этого. Уже часто высказывалось предположение, что все клетки должны иметь защиту от фагоцитов в виде каких-то выделений. И как только эти выделения прекращаются, элементы, лишенные защиты, неизбежно становятся добычей ненасытных фагоцитов. То, что исчезновение органов при метаморфозе обусловливается фагоцитозом, установлено твердо. Вне всякого сомнения и то, что здесь мы имеем пример внутриклеточного переваривания. Но как именно осуществляется этот процесс, это еще совсем не выяснено. Весьма вероятно, что здесь происходит образование энзимов внутри фагоцитов, совершенно так же, как мы это видели при интрацеллюлярном переваривании у миксомицетов, амеб и актиний. Но до сих пор это предположение еще не подкреплено прямыми доказательствами. Было бы очень интересно (вероятно, и не очень трудно) продемонстрировать существование фагоцитарных энзимов на массовых культурах куколок мух.

Другие физиологические явления, при которых регулярно наступают процессы атрофии, равным образом указывают на значительный фагоцитоз. Так, например, при инволюции матки вслед за послеродовым периодом многие дегенерирующие элементы пожираются и перевариваются появляющимися в большом количестве фагоцитами. При этом происходит настоящий метаморфоз стенок матки с вырастанием новых частей и атрофией более старых тканей. Так, например, Гельме* наблюдал при регенерации мускульного слоя участие фагоцитов в поглощении клеточных элементов. Впрочем, насколько мне известно, эта область еще недостаточно изучена.

---

* Helme. Transactions of the R. Soc. of Edinburgh, т. XXXV, 1889, N 8.

Больше сведений мы имеем о явлениях старческой атрофии, которые также большей частью причисляются к категории физиологических процессов. У высших животных, как и у человека, весь организм до известной степени дегенерирует, и рост его, равно как и вес отдельных органов, в старости значительно уменьшается.

При гистологическом исследовании старческих органов уже с давних пор бросалось в глаза, что специфические элементы заменяются соединительной тканью. Так, например, при инволюции яичников постепенно дегенерируют яйцеклетки, причем на месте их появляется множество фолликулярных клеток, превращающихся в конце концов в соединительную ткань. Процессы этой атрофии были подробно исследованы и неоднократно сводились к фагоцитозу. Так, Мачинский*, работавший в моей лаборатории, подробно проследил явления, при которых яйцеклетки различных млекопитающих целиком или частично пожираются окружающими их элементами зернистой ткани.

При столь поразительных явлениях дегенерации нервных центров при старческой атрофии нервные клетки пожираются прилегающими к ним инородными элементами. Увеличение в старческом возрасте нейроглии осуществляется несомненно за счет фагоцитирующих клеток, участвующих в атрофии благородных элементов центральной нервной системы. В то время как некоторые авторы полагают, что этот фагоцитоз осуществляется исключительно клетками нейроглии, другие считают, что скорее здесь играют роль одноядерные фагоциты, проникающие в эти ткани из крови. Этот вопрос слишком труден, чтобы быть решенным окончательно. Мне кажется вероятным, что фагоцитоз нервных клеток осуществляется как элементами нейроглии, так и лейкоцитами.

Некоторые авторы сомневались в участии фагоцитоза в старческой дегенерации нервных элементов. Так, например, Маринеско** сообщил о целом ряде наблюдений, в которых не было отмечено нейронофагии в отношении нервных центров у стариков. В доказательство Маринеско прислал мне множество препаратов спинного мозга стариков, в которых нельзя было усмотреть никакого фагоцитоза. Тем не менее нельзя упускать из виду, что как раз в центральной нервной системе больше всего проявляются процессы старческой дегенерации. Однако первый же случай, который я мог затем исследовать, показал мне, в противоположность мнению Маринеско, поразительную картину фагоцитоза. Это был мозг женщины, возрастом старше 90 лет, который мы вместе с Вейнбергом получили для исследования. На тщательно изготовленных срезах из нескольких областей больших полушарий можно было заметить очень большое количество нерв-

* Matschinksy. Ann. de l'Inst. Pasteuer, 1900, N 14, стр. 113.

** Marinesco. Comptes rendus de l'Acad. des sciences, 23 апреля 1900 г.

ных клеток, подвергнувшихся фагоцитозу. Недавно я исследовал мозг другой женщины возрастом свыше 90 лет. Вскрытие было произведено через несколько часов после смерти, и органы хорошо сохранились. Было очень легко установить сплошную нейронофагию нервных клеток мозговых извилин элементами нейроглии. То же самое я мог констатировать у одного 87-летнего старика, умершего от рожи. Эти результаты можно противопоставить возражениям нескольких патологов. Ганземан*, его ученик Саиго** и Риббert*** утверждают, что нейронофагия нервных клеток не имеет никакого отношения к старческой дегенерации, так как это явление у некоторых стариков отсутствует, в то время как, наоборот, иногда встречается у молодых людей.

Но, конечно, не исключается возможность, что могут существовать старые люди с хорошо сохранившимся мозгом, так как вообще все проявления старости очень индивидуальны. Известно, что наряду со стариками с сильно пониженными умственными способностями встречаются и другие, у которых в возрасте 100 лет и больше наблюдается высокое развитие интеллекта. С другой стороны, у молодых людей, перенесших инфекционные болезни, могут обнаруживаться явления нейронофагии, аналогичные тем, какие регулярно наблюдаются у стариков.

В подтверждение этого я укажу на результаты вскрытия собак, заболевших бешенством. Несколько лет тому назад ван Генухтен и Нелисс предложили для диагностики этой болезни после вскрытия исследовать нервные клетки и спинальные ганглии взбесившихся собак. Эти клетки при бешенстве обнаруживают сильную нейронофагию, которой они подвергаются со стороны окружающих круглых элементов. Позже Валле**** удалось установить, что совершенно такие же явления дегенерации регулярно встречаются у старых собак, почему и надо быть особенно внимательным при такого рода диагнозах.

У старых животных: собак, лошадей, мышей, попугаев***** фагоцитоз нервных клеток бывает очень ярко выражен.

В других органах старческого организма происходят подобные же дегенеративные явления, выражающиеся, однако, много слабее. Порше******

* Hansemann. Descendenz u. Pathologie, Berlin., 1909, стр. 422.

** Saigo, Virchow's Archiv, т. CXC, 1907.

*** Ribbert. Der Tod aus Altersschwäche, Bonn, 1908.

**** Vallée. Comptes rendus de la Soc. Biol., 1903, 127.

***** Я хочу воспользоваться этим случаем, чтобы отметить особенность старческой дегенерации нервных клеток у белых мышей и у попугаев, происходящей без отложения пигмента, что совершенно опровергает выставленную недавно Риббертом теорию старости.

****** Porcher. Arch. de méd. expér., т. VII, 1895, стр. 488.

наблюдал в почках старых собак очаги множественного скопления одноядерных и многоядерных фагоцитов. Они представляли собой центры развития склероза почек. Порше передал мне все свое собрание препаратов почек, на которых я легко мог убедиться в правильности моих выводов.

Эти общие для старческой атрофии явления фагоцитоза, ведущие к перерождению тканей в соединительную ткань, указывают на борьбу за жизнь между благородными элементами и нижестоящими фагоцитами. Можно думать, что как только первые ослабляются какими-либо вредными влияниями, они уже не могут устоять против натиска повсюду подстерегающих их фагоцитов. Весьма вероятно, что старческий фагоцитоз обусловлен функциональным ослаблением благородных элементов. Возможно, что последние прекращают выделять защитные вещества, в результате чего и подвергаются нападению фагоцитов. Но можно представить себе и другую возможность. Под влиянием какого-нибудь раздражения фагоциты могут усилиться и в этом состоянии нападать на еще жизнеспособные благородные клеточные элементы. О подобной возможности (о чем мы уже упоминали при обсуждении явлений метаморфоза) особенно говорит поседение волос, представляющее собой одно из поразительнейших явлений старости.

Мы смогли установить*, что волосы головы и борода седеют вследствие того, что их пигмент поглощается и уносится особыми фагоцитами. Сердцевинный слой волос у человека, как и у млекопитающих, содержит целый ряд клеток, которые долгое время остаются неподвижными, в состоянии покоя. И вот при наступающей старости эти клетки сердцевины, которые я назвал *пигментофагами* и которые еще лучше назвать *хромофагами*, приходят в некоторое возбуждение. Они становятся подвижными, причем выпускают отростки и переходят в корковый слой волоса, где поглощают весь пигмент. У волос, находящихся в стадии поседения, мы находим целые скопления таких фагоцитов, которые направляются в кожу и переносят туда поглощенный ими пигмент.

Механизм поседения волос совершенно тождественен у человека и у старой собаки, что указывает на общее значение этого процесса. Особенного внимания в этом явлении заслуживают два обстоятельства. Во-первых, надо подчеркнуть тот факт, что здесь нельзя предполагать ослабления волосяного пигмента. Пигментные зерна следует рассматривать как совершенно пассивные запасные вещества, а ороговевшие клетки коркового слоя волоса, в которых они находятся, едва ли можно считать активно живыми элементами. Поэтому гораздо более вероятно, что при поседении волос происходит не ослабление пигментных клеток, но сильное возбуж-

* Metschnikoff. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1901, N 15, стр. 865

дение хромофагов, которые испытывают нечто вроде пигментного голода и вследствие этого пожирают весь доступный им пигмент.

Повидимому, этот пигментный голод должен иметь материальную причину, подобно своеобразному стремлению анемичных девушек к углю, мелу и другим несъедобным веществам. Может быть, здесь происходит нечто вроде отравления, причем хромофаги сильно возбуждаются какими-то токсинами, вырабатываемыми в организме.

Атрофия волосяного пигмента интересна также с другой точки зрения, а именно, более подробные исследования показывают, что хромофаги происходят из мальпигиевого слоя и, следовательно, представляют собой пример настоящих эктодермальных фагоцитов. Этот случай, конечно, не единичен. Так как весьма вероятно, что клетки нейроглии выполняют фагоцитарную функцию и что они эктодермального происхождения, то мы, повидимому, имеем здесь второй пример эктодермальных фагоцитов. У низщих животных подобные факты известны уже давно, и я мог много лет тому назад констатировать эктодермальный фагоцитоз у гидрополипов и актиний.

Большое значение фагоцитарной деятельности при процессах физиологической атрофии дает нам право предполагать подобную же деятельность при некоторых явлениях патологического исчезновения ткани. Если вследствие голодания или другой причины различные клеточные элементы уменьшаются в размере, то здесь, конечно, не нужно предполагать наличие фагоцитов. Если же, наоборот, дело идет о полном разрушении клетки и ее замене соединительной тканью, то в таких случаях можно предполагать участие фагоцитов.

При различных заболеваниях нервной системы очень часто отличали атрофию нервных клеток вследствие фагоцитоза, весьма сходную с той, которую мы наблюдали при старческй дегенерации. При прогрессивном параличе*, при эпилепсии**, при различного рода атрофии нервных клеток***, вызванной отравлением, часто наблюдалось явление нейронофагии, заключающееся в том, что нервные клетки окружаются фагоцитами и под их влиянием постепенно исчезают. Некоторые авторы, как, например, Краус****, Маринеско*****, Нисл******, Энглед и

* M a r c h a n d. Presse méd., 1901, 14 августа.

** F r a n c a et A t h i a s. Comptes rendus de la Soc. Biol., 1899.

*** J o u k o w s k y. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1900, № 16, стр., 464; O s s i p o f f. Там же, стр. 769.

**** K r a u s s. Journ. of nervous and ment. diseases, 1896.

***** M a r i n e s c o. XIII Congrès internationale de médecine, 1900; Comptes rendus de la Soc. Biol., 1896.

****** N i s s l. Arch. f. Psych., т. XXVIII, 1899, стр. 36.

Райспел*, считают, что только клетки нейроглии являются нейронофагами. Другие же исследователи, как, например, Валенца**, Пюнья,*** Орр и Коуэн****, предполагают, что эту роль выполняют только лейкоциты. Как при старческой атрофии, так и при этих патологических процессах, трудно определить с уверенностью роль нейронофагов. Вероятнее всего предположить, что оба эти элемента, т. е. клетки нейроглии и белые кровяные тельца, могут быть такими фагоцитами.

При атрофии нервных волокон захват распадающихся составных частей особыми клетками много лет тому назад был описан Ранвье***** и с тех пор подтвержден многими другими исследователями. Эти процессы следует, несомненно, рассматривать как пример фагоцитоза.

Явление патологической атрофии мышц тоже можно отнести к фагоцитозу, и только с этой точки зрения оно становится понятным. При дегенерации поперечнополосатых мышечных волокон, происходящей при различных острых и хронических заболеваниях, как, например, трихиноз или прогрессивная мышечная атрофия, уже давно отмечалось размножение мышечных ядер как один из самых характерных и ранних симптомов. При этом значительно увеличивается и окружающая протоплазма. Наряду с этим явлением происходит атрофия собственно сократимого вещества.

Теперь можно провести параллель между этими процессами и теми, которые наблюдаются при метаморфозе хвоста головастика, а также в других случаях физиологической мышечной атрофии. Все эти процессы следует причислить к категории мышечного фагоцитоза, который может вызываться не приближающимися сюда лейкоцитами, а лишь саркоплазмой мышечных волокон. Когда я изучал этот вид лейкоцитоза на личиночных мышцах хвоста головастика, я попросил моего тогдашнего ученика Судакевича ****** произвести сравнительное исследование мышечной дегенерации при экспериментальном трихинозе. Результаты работы показали совпадение этих двух явлений.

Случаи патологической атрофии органов, например печени и почек, до сих пор еще недостаточно изучены, но на основании собранного мате-

---

* Anglade et Rispal. IX Congrès des aliénistes et neurologistes, Angers, 1898.

** Valenza. Atti d. R. Acad. delle sc. fis. et nat. di Napoli, т. VIII, 1894; Comptes rendus de la Soc. Biol., 1896.

*** Pugnat. Comptes rendus de la Soc. Biol., 1898.

**** Orr a. Cowen. Journ. of mental science, 1900, октябрь.

***** Ranvier. Leçons sue l'histologie du système nerveux.

****** Ann. de l'Inst. Pasteur, 1892, N 13.

риала можно заключить, что и здесь по существу процессы протекают сходно. Инфильтрацию мелких клеток, происходящую при циррозе печени и почек, следует, повидимому, рассматривать как скопление молодых одноядерных фагоцитов, которые привлекаются вследствие химиотаксиса, вызванного ослаблением или даже изменением железистых клеток. Пожирающие клетки овладевают теперь более благородными специфическими элементами и превращаются, наконец, в соединительную ткань. Здесь надо особенно подчеркнуть, что при всех явлениях атрофии дело идет всегда о мононуклеарном фагоцитозе. У лейкопитов или нейроглии, а также у саркоплазмы и клеток фолликул яичника это всегда одноядерные элементы, пожирающие и уничтожающие тканевые клетки.

Этот основной факт можно обнаружить лучше всего экспериментальным путем. Если вызвать искусственную геморрагию или ввести животному куда-либо чужеродную кровь или растертый орган, то как следствие всегда наблюдается ярко выраженное внедрение мононуклеарных фагоцитов. Они происходят главным образом из крови, а также из лимфы, но не исключена возможность, что по крайней мере некоторое количество таких пожирающих клеток имеет другое происхождение и образуется из эндотелия, клеток мякоти селезенки, лимфатических желез и костного мозга.

Уже давно Лангганс * установил, что экстравазаты крови резорбируются амебоидными клетками, которые скопляются у выступившей крови. Позднее это явление было многократно подтверждено и явление резорбции было исследовано гораздо подробнее.

Если какому-либо животному впрыснуть в брюшную полость некоторое количество его собственной крови, то эта кровь просто резорбируется сосудисто-лимфатической системой, причем кровяные тельца переходят непосредственно в кровяной ток. То же происходит, если животному ввести немного крови другой особи того же вида. При этих условиях фагоцитоз наблюдается в незначительной степени. Если в брюшную полость

---

* Langhans. Virchow's Archiv, т. XLIX, 1870, стр. 66.

того же животного впрыснуть другие виды клеток, то введенные элементы скоро захватываются фагоцитами брюшной полости и перевариваются интрацеллюлярно. Лучше всего опыт такого рода провести со спермиями, поскольку они легко отличимы от других клеток. Достаточно впрыснуть немного спермы в брюшную полость животного того же вида, как вскоре за тем мы увидим настоящую охоту фагоцитов за спермиями.

При впрыскивании чужеродной крови или клеток фагоцитоз наступает очень скоро. Количество лейкоцитов в брюшной полости сначала сильно уменьшается, а затем, наоборот, чрезвычайно увеличивается. Среди вновь появляющихся лейкоцитов можно наблюдать различных представителей белых кровяных телец. В фагоцитозе участвуют главным образом одноядерные фагоциты, которых называют макрофагами.

Резорбция собственных и чужеродных элементов лишь в незначительной степени осуществляется так называемыми полинуклеарными лейкоцитами — *микрофагами*, большей же частью и преимущественно *макрофагами*. Последние способны поглощать очень большое количество клеток и целиком их переваривать. Механизм этого внутриклеточного переваривания за последние годы тщательно исследуется, однако еще многое в этом вопросе мало известно. Весьма вероятно, что съеденные клетки подвергаются действию не определенного еще фермента, который мы назвали *цитазой*. Чтобы ее точнее исследовать, рекомендуется изготовить экстракты из органов, состоящих по большей части из макрофагов. У млекопитающих — это лимфатические железы, сальник и селезенка. Если растереть эти органы и обработать их физиологическим раствором поваренной соли, мы получим мелкозернистую эмульсию, которая переводит в раствор красные кровяные тельца различных позвоночных. Гемоглобин при этом переходит в раствор, так что остается лишь основа и ядро.

Эта гемолитическая функция экстракта микрофагов обусловливается особым веществом, которое разрушается при нагре-

вании; если эмульсию лимфатических узлов морской свинки нагревать при температуре 56° в течение некоторого времени ($^{3}/_{4}$—1 час), то она теряет свойство растворять красные кровяные тельца. Так как кровяная сыворотка обладает подобным же свойством и при нагревании до 56° лишается своей гемолитической способности, оказалось возможным идентифицировать вещество экстракта макрофагов с веществом крови. Я также высказал мнение, что в обоих случаях дело идет о неопределенном еще ферменте, цитазе. Так как этот энзим возникает из макрофагов, я назвал его *макроцитазой*.

Одновременно разные исследователи утверждали, что гемолитическое действие экстрактов органов, содержащих макрофаги, обусловливалось не термолабильными цитазами, а совершенно другими, не сходными с энзимами веществами. Так, Коршун и Моргенрот* утверждают, что гемолитическое вещество лимфатических желез переносит нагревание не только при 56°, но не теряет своего действия даже при температуре кипения. Кроме того, эти же авторы нашли, что данное вещество растворяется в спирту и ведет себя совершенно иначе, чем настоящие цитазы (алексины или комплементы). Независимо от них Савченко и Бердников** высказали взгляд, что гемолитическое вещество экстрактов лимфатических желез не имеет ничего общего с настоящими цитазами. Донат и Ландштейнер***, а также Домени**** придерживаются того же взгляда.

Все названные авторы резко высказывались против моего мнения, которое поддерживал мой ученик Тарасевич*****. Я считаю, что макрофаги лимфатических желез и других фаго-

---

* Korschun u. Morgenroth. Berliner klin. Wochenschr. 1902, N 37.

** Sawtschenko et Berdnikoff. Arch. russes de pathol ect., т. XIV, 1902, стр. 760.

*** Donath u. Landsteiner. Wiener klin. Rundsch., 1902, N 40.

**** Domeny. Wiener klin. Wochenschr., 1902, N 40.

***** Tarassewitsch. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1902, N 2

цитарных органов обладают термолабильным энзимом — макроцитазой, которая переходит в кровяную сыворотку и придает последней ее гемолитические свойства.

Так как и моя точка зрения и мнения моих противников опирались на фактические данные, то было ясно, что это противоречие основывалось на каком-то недоразумении. Мой ученик Левадити* поставил себе целью выяснить этот вопрос. Он сначала повторял опыты по моему методу, а затем опыты моих противников. Оказалось, что когда берут в опыт свежие экстракты лимфатических желез морских свинок и сейчас же проверяют их гемолитическое действие, то процесс протекает так, как его описывал я**: чужие кровяные тельца (я применял кровяные тельца гуся) скоро растворялись, если жидкость предварительно не нагревалась. Если же жидкость нагревалась до температуры 56°, то растворение совершенно отсутствовало.

Когда же Левадити приготовлял экстракты лимфатических желез в течение более продолжительного времени и растертые органы в течение целых часов мацерировались в физиологическом растворе поваренной соли, гемолиз происходил при помощи особых термостабильных веществ, которые вели себя точно так же, как вещества, описанные Коршуном, Моргенротом и другими вышеупомянутыми авторами. Левадити предполагал, что эти вещества различны по своей химической природе и представляют собой частью аминокислоты, а частью — жиры, а также жирные кислоты и мыла.

Оказалось также, что макрофаги, т. е. активные составные части лимфатических и других фагоцитарных органов, содержат термолабильный энзим, вызывающий аутолиз этих клеток, причем среди новообразованных продуктов возникает также ряд гемолитических термостабильных веществ.

То, что экстракты лимфатических желез действительно содержат макроцитазу, Левадити доказывал еще тем, что эти

---

* Levaditi. Ann de l'Inst. Pasteur, 1903, N 17, стр. 187.

** Metschnikoff. Там же, 1899, № 13 стр. 737.

экстракты способны вновь активировать кровяные сыворотки, лишенные вследствие нагревания своей активности.

Из этих кратко описанных опытов выясняется противоречие в результатах различных исследователей, и нельзя отрицать, что некоторые пункты этого сложного и трудного вопроса требуют дальнейших исследований. Во всяком случае можно считать достоверным, что макрофаги лимфатических желез и других фагоцитарных органов жадно пожирают и полностью переваривают различные клеточные элементы, а также красные и белые кровяные тельца, причем термолабильные растворимые энзимы играют здесь большую роль. Недавно Клинг* сделал попытку продолжить исследование гемолитических веществ макрофагов. Однако полученные им экстракты оказались недейственными, что доказывает только несовершенство его техники[132].

Итак, макрофаги способны вызывать резорбцию клеточных элементов не только в лимфоидных органах, но и в экссудатах. Поэтому было бы очень интересно исследовать последние в отношении их гемолитических свойств. Как известно, свежеполученные экссудаты содержат гораздо больше микрофагов (так называемых полинуклеарных лейкоцитов), чем макрофагов; наоборот, более старые экссудаты, скопившиеся за несколько дней, гораздо богаче одноядерными лейкоцитами. При исследовании таких экссудатов, содержащих преимущественно макрофаги, Тарасевич мог в некоторых случаях констатировать ярко выраженную гемолитическую способность. К сожалению, эти результаты были мало постоянны, что, вероятно, объясняется тем, что в случаях, когда макрофаги встречаются в изобилии, они большей частью нагружены микрофагами и поэтому мало способны отдавать свою цитазу в окружающую их жидкость. Во всяком случае, в этом направлении требуются дальнейшие исследования.

---

* Kling. Zeitschr. f. Immunitätsforschung, т. VII, 1910.

У животных, которым несколько раз впрыскивали чужеродную кровь, гемолитическая способность экстрактов органов макрофагов (селезенки, сальника, лимфатических желез) оставалась неизменной. При этом нельзя было констатировать какого-либо обогащения гемолитическим веществом. Зато в кровяной жидкости, а также в кровяной сыворотке таких животных наблюдались заметные изменения.

В тех случаях, когда кровяная сыворотка нормальных животных не обнаруживает гемолитических свойств, они появляются после однократного или многократного введения этим животным чужеродной крови. Если же кровяная сыворотка нормальных животных уже в состоянии растворять чужеродные красные кровяные тельца, то эта гемолитическая способность возрастает в значительно большей степени при введении этим животным чужеродной крови. Эти основные факты впервые точно исследовал Борде* в моей лаборатории. Названный исследователь смог установить, что при этом гемолизе дело идет о взаимодействии двух веществ, растворенных в кровяной сыворотке. Одно из них—алексин Бухнера—находится в одинаковом количестве в кровяной сыворотке как нормальных животных, так и животных с введенной чужеродной кровью. Это вещество, неопределенное в химическом отношении, совершенно теряет свое действие при 55—56°. Его лабильность так значительна, что если оно в течение нескольких дней находится вне организма, то кровяная сыворотка теряет свое гемолитическое действие.

Кроме алексина, в кровяной сыворотке животных, предварительно обработанных чужеродной кровью, имеется другое вещество, которое Борде называет сенсибилизирующим веществом (substance sensibilisatrice). Оно гораздо устойчивее к нагреванию и к другим вредным влияниям, чем алексин. Поэтому оно остается без изменения в нагретых сыворотках или в сыворотках, находящихся длительное время вне организма и не содержащих более алексина

Эрлих и Моргенрот** подробно исследовали сенсибилизирующее вещество, причем установили, что оно фиксируется красными кровяными тельцами, но не растворяет их. Собственно гемолиз, напротив, осуществляется термолабильным алексином, который Эрлих называет комплементом.

---

* Bordet. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1898, N 12, стр. 688; 1899, стр. 273.

** Ehrlich u. Morgenroth. Berliner klin. Wochenschr., 1899—1901.

Последний не имеет прямого сродства с красными кровяными тельцами и может соединяться с ними только при посредстве сенсибилизирующего вещества, которое Эрлих называет амбоцептором. По Эрлиху и Моргенроту, гемолитическая сыворотка нормальных животных обладает также обоими действующими веществами, так как ни одно из них без помощи другого не в состоянии растворить красные кровяные тельца.

Борде понимает гемолитический процесс иначе. По его мнению, сенсибилизирующее вещество действует не как химический посредник между алексином и кровяными тельцами, а как нечто вроде протравы, которая делает кровяные тельца чувствительнее к восприятию алексина.

Чтобы в этих важных результатах разграничить достоверно установленное от гипотетического, мы предложили назвать алексин, или комплемент, цитазой (т. е. растворяющим клетки энзимом), а сенсибилизирующее вещество, или амбоцептор,— фиксатором. Хотя нельзя отрицать, что цитаза фиксируется как протеолитический энзим и что фиксатор закрепляется на кровяных тельцах, механизм действия обоих этих веществ еще не установлен в подробностях; так как этот вопрос крайне сложен и труден, здесь требуются еще новые разнообразные исследования.

Ввиду того, что главный предмет данной статьи — фагоцитоз, мы не можем здесь заниматься гемолитическими процессами кровяных сывороток подробнее, чем это необходимо для выяснения деятельности фагоцитов при резорбции клеточных элементов. Наш основной вопрос: находятся ли оба гемолитических вещества кровяной сыворотки в каком-либо соотношении с фагоцитами?

Так как органы, содержащие макрофаги, заключают в себе гемолитическое тело и так как такое тело содержится также в богатых макрофагами экссудатах, то a priori вероятно, что оно идентично с алексином, или комплементом, кровяных сывороток или, по меньшей мере, относится к той же категории. Так понимаем мы* этот вопрос в нашей работе. Мы предполагаем,

* Metschnikoff. Immunität bei Infektionskrankheiten. Перев. на немецкий яз. И. Мейера, 1902.

что макроцитаза, находящаяся в макрофагах лимфатических желез, сальника и селезенки, содержится также в мононуклеарных лейкоцитах крови, лимфы и экссудатов и идентична с гемолитической цитазой кровяной сыворотки. Наша точка зрения основывается на следующих фактах.

Если морской свинке, предварительно обработанной гусиной кровью, впрыснуть в брюшную полость несколько кровяных телец гуся, то они вскоре растворятся в жидкости экссудата, причем не произойдет заметного фагоцитоза. При исследовании перитонеальной жидкости обнаруживается только немного лейкоцитов, причем бо̀льшая часть их находится в плохом состоянии; они неподвижны, соединены в комочки и не способны захватывать чужие тела. Они находятся в состоянии фаголиза, при котором нормальный фагоцитоз невозможен.

Если устранить фаголиз, предварительно приучив перитонеальные лейкоциты к вредным воздействиям (что лучше всего достигается впрыскиванием бульона или физиологического раствора поваренной соли), и только после этого ввести в брюшную полость гусиную кровь, в жидкости экссудата не произойдет почти никакого гемолиза. Наоборот, кровяные тельца гуся с чрезвычайной быстротой будут захвачены многочисленными, совершенно нормальными и деятельными фагоцитами (как макрофагами, так и микрофагами). При этом и происходит собственно гемолиз; только он совершается не в самой жидкости, а исключительно внутри фагоцитов.

Сопоставление этих фактов позволяет сделать вывод, что гемолитическое вещество экссудативной жидкости происходит из лейкоцитов брюшной полости, сильно поврежденных фаголизом; как только препятствуют этому фаголизу, гемолиз в жидкости сам собой прекращается, но обнаруживается внутри фагоцитов. Так как гемолитическое вещество перитонеального экссудата имеет те же свойства, что и упомянутое вещество кровяной сыворотки, то мы принуждены в обоих случаях предполагать действие той же цитазы. Некоторые исследователи придавали большое значение преобладанию гемолитического

свойства кровяной сыворотки над сывороткой некоторых экссудатов того же самого животного. Так, например, Савченко* пытался даже путем подсчета доказать, что гемолитическая цитаза кровяной сыворотки никак не может происходить из макрофагов, так как экссудаты, в которых, несомненно, имеется гораздо большее количество макрофагов, чем в крови, обладают очень слабым гемолитическим действием. Но Савченко не обратил внимания на то, что в этом случае дело идет не только о количестве, но и о качестве клеточных элементов. В то время как циркулирующие в крови макрофаги большей частью пусты, макрофаги экссудатов содержат большей частью микрофаги. Таким образом, продукты переваривания макрофагов экссудата по большей части применяются для растворения микрофагов.

Нейфельд**, не признавая существования гемолитической цитазы у макрофагов, утверждает, что растворение красных кровяных телец происходит внутри макрофагов много медленнее, чем в кровяной сыворотке, содержащей цитазу. Но нельзя не учитывать того, что условия действия цитазы внутри протоплазмы макрофагов совершенно другие, чем в гораздо более жидкой сыворотке крови. Одного этого уже достаточно, чтобы объяснить разницу в скорости гемолитического действия.

Едва ли будет парадоксальным или невероятным, если мы припишем переваривание красных кровяных телец макрофагами лимфоидных органов тому же веществу, которое обеспечивает переваривание тех же элементов в макрофагах экссудата. Я считаю, что этот вопрос еще не вполне решен и необходимы еще новые исследования. Но все же весьма вероятно, что внутриклеточная резорбция красных кровяных шариков и других клеточных элементов животного и человеческого организма осуществляется при помощи цитазы, и именно макроцитазы.

Было установлено, также что одна цитаза не в состоянии воздействовать на клеточные элементы и что она для этого нуж-

* [См. сноску** на стр. 554.— *Ред.*]

** N e u f e l d. Arbeiten a. d. k. Gesundheitsamte, т. XXVIII, 1908, стр. 132—134.

дается еще в другом энзимоподобном веществе, фиксаторе[133].

В то время как при нормальном состоянии организма цитаза связывается с фагоцитами и освобождается лишь в случаях фаголиза или при получении сыворотки, фиксаторы постоянно находятся в жидкостях организма, т. е. в кровяной плазме, так же как в плазме лимфы и экссудата. Нас интересует здесь лишь отношение между фиксаторами и фагоцитозом. Савченко* установил впервые, а Тарасевич позднее подтвердил, что красные кровяные тельца, нагруженные специфическим фиксатором, чрезвычайно легко и быстро захватываются фагоцитами (как макрофагами, так и микрофагами). По внешнему виду такие кровяные тельца никак нельзя отличить от нормальных; несмотря на это, под влиянием фиксаторов они претерпевают очень заметные внутренние изменения.

Второй пункт, который следует подчеркнуть,— это предполагаемое происхождение фиксаторов. Этот вопрос обсуждается подробнее в одной из следующих глав; здесь достаточно указать, что клетки, выделяющие фиксаторы как продукты секреции и экскреции, принадлежат, по всей вероятности, к категории фагоцитов. Этот процесс выделения происходит при совершенно нормальных условиях, так что легко можно допустить, что большинство жидкостей организма содержит фиксаторы в большем или меньшем количестве. Глазная жидкость представляет собой почти единственное исключение из этого правила.

Насколько легко констатировать фагоцитарную деятельность макрофагов, настолько же трудно подробно разобраться в процессах переваривания поглощенных элементов. Здесь еще много придется потрудиться будущим исследователям. Недавно Савченко** показал, что захват красных кровяных телец макрофагами облегчается главным образом тем, что первые

* Sawtschenko. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1902, N 16, стр. 106.
** Sawtschenko. Archives des sciences biologiques. St. Pétersbourg, т. XV, 1909; т. XVI, 1910.

вследствие некоторого физического процесса притягиваются к поверхности фагоцитов.

Рассматривая процессы резорбции разнообразных тканевых элементов, прежде всего надо подчеркнуть, что они представляют собой функцию фагоцитов. При различных обстоятельствах эти пожирающие клетки овладевают другими клетками, происходящими от того же самого или от чуждого индивидуума. Часто можно слышать мнение, что резорбция относится лишь к элементам, ставшим вредными или бесполезными, и что фагоциты в большинстве случаев захватывают отмершие клетки. Оба эти взгляда в общем неправильны. Несомненно, что мертвые тканевые элементы легко поглощаются фагоцитами; но правильно и то, что пожирающие клетки могут захватывать и живые клетки. Лучшим доказательством этого служат живые спермии, у которых фагоциты захватывают головку, тогда как хвостовая часть в это время еще оживленно двигается.

Несомненно также, что резорбируются многие ткани и органы, ставшие бесполезными. Подобный пример дают нам мышцы хвоста головастика. И все же существует много совершенно бесполезных образований, которые противостоят фагоцитозу. Так, например, у животных темных пещер остаются глаза или их зачатки; млечные железы у мужских особей также служат примером того, что бесполезные органы могут существовать и не резорбируются. С другой стороны, несомненно, существуют очень полезные элементы, все же подвергающиеся фагоцитозу. Так, мы видим при многих атрофических болезнях или в глубокой старости большое количество благородных клеток (нервных, мышечных и т. п.), пожираемых фагоцитами. Так как эти благородные клетки могут заменяться лишь с трудом или совсем не заменяются, то их потеря чрезвычайно вредна для общей жизни организма.

Сообщенные факты и соображения уже достаточны, чтобы опровергнуть часто повторяемое мнение, что учение о фагоцитозе предполагает нечто вроде телеологического устройства в организме. Вызывает удивление, что так просто устроенные

клетки, как фагоциты, якобы способны отличать полезные ткани от ставших бесполезными или даже вредных, и потому им приписываются психические свойства. Однако все это основано на ошибочном понимании учения о фагоцитах. Это учение предполагает у пожирающих клеток большую чувствительность к окружающей среде, причем фагоциты отвечают положительными и отрицательными реакциями. Среди всех раздражений главную роль играет химиотаксис. Под влиянием химического раздражения фагоциты приближаются к предмету, вызвавшему раздражение, или же остаются совершенно пассивными и даже удаляются от него. Но это предположение не теория, а простое выражение существующих фактов. Как амеба и инфузория приближаются к некоторым веществам и удаляются от других, обнаруживая род выбора при приеме пищи, так ведут себя и фагоциты внутри данного организма. Учение о чувствительности низших организмов и фагоцитов построено на целом ряде точных наблюдений и опытов, причем наилучшие данные получили Шталь*, Пфеффер**, Лебер***, Массар и Борде****.

Конечно, были попытки полностью или частично опровергнуть учение о чувствительности фагоцитов, но его нельзя было поколебать, потому что оно твердо обосновано.

Руководимые своей чувствительностью, живые фагоциты захватывают все, что к ним приближается, независимо от того, получится ли от этого польза или вред для всего организма. Поэтому случается, что пожирающие клетки уничтожают очень важные элементы, без которых не могут сохраняться здоровье и жизнь. Польза фагоцитоза в столь многих случаях не есть результат предвидения фагоцитов. Эта польза — скорее результат направленности их чувствительности на вредные или

* [См. сноску* на стр. 524.— *Ред.*]

** [См. сноску** на стр. 524.— *Ред.*]

*** Leber. Fortschr. d. Medizin, 1888, стр. 460. Die Entstehung d. Entzündung, Leipzig, 1891.

**** Massart et Bordet. Journ. publ. p. la Soc. des sciences méd. et nat. de Bruxelles, 1890. 3 февраля.

бесполезные элементы. В более редких случаях, когда фагоциты нападают на важные ткани, наступает болезнь или даже смерть. Естественный отбор должен вмешаться, чтобы исключить вредную деятельность фагоцитоза и длительно сохранить только его полезное действие. Обладая чувствительностью и подвижностью, многие фагоциты ведут в организме бродячую жизнь. Они часто меняют места, скопляясь там, где могут удовлетворить свою потребность в пище, и удаляясь от раздражений, которые им не нравятся[134].

Уже много лет тому назад заметили, что поверхность слизистой оболочки у человека и у многих животных представляет собой излюбленное место странствования лейкоцитов и что миндалины, пейеровские железы и другие участки поверхности кишечника пронизаны массами этих фагоцитов. Эти явления особенно подробно исследовал Штер*, почему они и известны науке как *штеровские*. Они зависят, по крайней мере отчасти, от того, что при некоторых обстоятельствах лейкоциты покидают свое нормальное местопребывание и выходят из организма. Так, например, можно часто найти большое количество лейкоцитов в просвете кишечника и в ротовой полости, откуда они выбрасываются наружу.

Выше мы познакомились с фагоцитами как с переваривающими клетками, которые или используют воспринятую пищу, подобно амебам и актиниям, или обеспечивают резорбцию разнообразнейших элементов. Они выполняют еще одну важную роль, удаляя благодаря своей подвижности из тела животного различные остаточные продукты.

При микроскопическом исследовании многих животных часто находят клетки, нагруженные различными зернышками. Эти клетки могут выходить через слизистые оболочки или даже через внешние покровы и совсем покидать организм. Очень подробные наблюдения этого фагоцитарного процесса очищения

* Stöhr. Virchow's Archiv, т. XCVII, 1884, стр. 211

были проведены Дюргемом* над различными иглокожими. Большое количество амебоидных лейкоцитов, нагруженных зернышками пигмента, выходит наружу через эпителиальный слой, благодаря чему эти зернышки, подобно экскретам, удаляются из организма.

У кольчатых червей (Anneliden) часто отмечается, что белые кровяные тельца захватывают оформленные экскреты, попадающие в полость тела, чтобы затем доставить их в эпидермис. Некоторые из таких зернышек образуют затем кожные пигменты, другие совершенно удаляются, в то время как иные целиком перевариваются фагоцитами. Раковица** производил соответствующие наблюдения над некоторыми морскими аннелидами (Maldanien), а Шнейдер*** — над несколькими видами кольчатых червей. Экскреторные органы этих животных, обладающих ресничной воронкой, часто содержат большое количество фагоцитов, нагруженных зернышками. Здесь дело идет опять о приспособлении, очищающем организм от оформленных экскретов.

Мы не будем входить в этой главе в подробности, так как наша цель была только показать разнообразнейшие полезные для организма функции фагоцитов и подчеркнуть большое значение жизненных процессов этих клеток и особенно их чувствительность и подвижность.

IV. ФАГОЦИТОЗ ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ ИММУНИТЕТЕ ПРОТИВ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Многие результаты, изложенные в предыдущих главах, получены только за последние годы. Между тем некоторые важные факты были известны уже давно. Либеркюн**** наблюдал

---

* Durham. Quart. journ. of microsc. science, т. XXX. 1892, стр. 81.

** Racovitza. Comptes rendus de l'Acad. des sciences, т. CXX, 1895, стр. 464.

*** Schneider. Zeitschr. f. wiss. Zool., т. LXVI, 1899, стр. 497.

**** Lieberkühn. Müller's Archiv, 1856.

почти полстолетия тому назад, что пресноводные губки содержат большое количество подвижных клеток, которые поглощают посторонние вещества подобно амебам. Это послужило причиной того, что он рассматривал губки как колонию Protozoa. Позднее окончательно убедились в более сложном строении этих животных, что вызвало необходимость считать амебоидные клетки, поглощающие посторонние тела, своеобразными блуждающими клетками скелетной ткани.

Постепенно пришли к убеждению, что у многих низших животных пищеварение бывает внутриклеточным, и это открытие дало повод ближе сравнить амебоидные клетки кишечника с клетками мезодермы губок*. Как только выяснилось, что резорбция форменных элементов есть не что иное, как внутриклеточное переваривание, подобное тому, которое столь распространено у многих низших животных и служит для их нормального питания, стало ясным, что фагоцитоз представляет собой чрезвычайно важное приспособление, общее для всего животного мира.

Еще двадцать лет назад, когда я пришел к этому выводу, мне показалось a priori вполне вероятным, что фагоцитоз, кроме того, имеет функцию освобождения организма от всякого рода чужеродных тел. На заседании съезда русских естествоиспытателей и врачей в Одессе в 1883 г. я мог в докладе «О целебных силах организма» выставить положение, что фагоциты играют при излечении инфекционных болезней главную роль, так как они поглощают микроорганизмы и переваривают их внутриклеточно. Я опирался при этом на общие явления фагоцитоза и на резорбцию корпускулярных элементов, но в то время не имел еще данных о значении фагоцитоза в инфекционных болезнях, возбудители которых были тогда в значительной степени уже известны.

---

* Metschnikoff. Zeitschr. f. wiss. Zool., т. XXXII, 1879, стр. 371.

Только позднее я взялся за изыскание положительных доказательств лечебной роли фагоцитоза и уже через несколько месяцев мог обнаружить инфекционную болезнь у маленьких прозрачных пресноводных ракообразных — водяных блох, или дафний. Это привело меня к желаемой цели. Эту болезнь я открыл в первый раз у дафний, живших в аквариуме моего покойного друга знаменитого русского зоолога Александра Ковалевского. Причиной болезни оказался своеобразный грибок, развивавшийся в большом количестве в полости тела ракообразных и вызывавший их гибель. При более внимательном наблюдении я мог различить, что дафнии вели себя отнюдь не пассивно по отношению к микропаразитам. Как только дафния проглатывала с пищей длинные игловидные споры грибка, некоторые из них проходили через стенку кишечника в полость тела, где сейчас же начиналась отчаянная борьба между внедрившимися организмами и подвижными белыми кровяными тельцами. В очень многих случаях споры грибка окружались амебоидными лейкоцитами и до такой степени изменялись, что от них оставались только отдельные зернышки. Таким образом, дафния была защищена от инфекции, и если ее помещали в чистую воду, где не было других паразитов, она совершенно поправлялась и могла активно размножаться. Если дафнии подвергались вторичной инфекции, отдельные споры оставались свободными в полости тела и образовывали зародыши. Лейкоциты продолжали свою борьбу, причем преследовали молодых зародышей и поглощали их. Но клетки грибка побеждали благодаря выделяемому им веществу, которое убивало лейкоциты и полностью их растворяло. Через некоторое время все кровяные тельца у больной дафнии исчезали и заменялись сильно размножившимися клетками грибка. В таких случаях развивалась смертельная септицемия, от которой животные вскоре погибали.

Явления, которые я здесь суммарно изложил и которые я подробно опубликовал в специальной работе*, можно было

* Metschnikoff. Virchow's Archiv, т. XCVI, 1884, стр. 177.

наблюдать под микроскопом на живых животных. При сравнительно простой организации дафний можно было получить без труда положительные результаты, и таким образом я заложил первый достоверный краеугольный камень учения о роли фагоцитов в инфекционных болезнях. Позднее, когда это учение подверглось со всех сторон нападкам и когда я себя спрашивал, не вступил ли я действительно на ложный путь, достаточно было подумать о грибковой болезни дафний, чтобы почувствовать себя на твердой почве.

Было совершенно ясно, что биологические явления у низших животных, как бы твердо они ни были установлены, не в состоянии достаточно полно объяснить соответствующие явления у млекопитающих и в особенности у человека. Я должен был перейти теперь к болезням высших животных, и мой выбор, естественно, мог пасть в те времена только на сибирскую язву. После ориентировочных работ по этому предмету и после повторных опытов я не мог далее сомневаться в том, что и при этой инфекционной болезни основные явления вполне согласуются с требованиями фагоцитарной теории.

На том же съезде в Одессе в августе 1883 г., где я впервые развил свое учение, известный варшавский гистолог проф. Гойер демонстрировал препараты органов лабораторных животных, погибших от сибирской язвы. На красивых окрашенных в два цвета срезах можно было наблюдать наряду с массой бацилл сибирской язвы, повидимому, интактные и совершенно пустые клетки селезенки. При этом естественно возникал вопрос, почему же в этом случае не был обнаружен фагоцитоз? Чтобы ответить на этот вопрос, надо было подвергнуть точному исследованию отношение между бактеридиями и клетками тела вообще и фагоцитами в частности. Как только я овладел методикой культивирования сибирской язвы (что тогда было нелегко), я сейчас же приступил к работе, чтобы проследить шаг за шагом явления экспериментальной септицемии сибирской язвы у различных животных. Вскоре оказалось, что фагоцитоз происходит лишь тогда, когда животный организм более или менее

сильно сопротивляется внедрению бацилл. В случаях естественного иммунитета, который наблюдается у собак и лягушек, захват бактерий фагоцитами очень силен, в то время как у животных, обнаруживающих наибольшую восприимчивость к сибирской язве, например у морских свинок и мышей, фагоцитоз встречается только как исключительное явление. Некоторые виды, например крысы, занимают среднее положение, так как у них наряду с многочисленными фагоцитами, захватившими бактеридий, можно наблюдать и много свободных бактеридий.

На основании этих фактов я* опубликовал в 1884 г. работу, в которой пытался разъяснить различное поведение фагоцитов по отношению к бактеридиям своего рода избирательной деятельностью со стороны фагоцитов.

В то время еще не знали явления химиотаксиса, описанного Шталем и Пфеффером у низших растений. Предположение, что фагоциты, подобно амебам и другим одноклеточным организмам, производят выбор пищи, привело к признанию особой чувствительности фагоцитов.

Когда я вскоре после моих первых исследований сибирской язвы сделал о них сообщение в Одесском медицинском обществе, меня упрекнули в том, что сообщенные мною факты совершенно совпадают с необходимыми выводами из фагоцитарной теории, почему все это и кажется несколько подозрительным. Но так как наблюдения мои были правильны и могли быть подтверждены микроскопическими препаратами, ничего другого не оставалось, как принять их и сделать к тому же вывод, что фагоцитоз играет выдающуюся роль при иммунитете против инфекционных болезней.

Теперь возникал вопрос, при всех ли инфекционных заболеваниях, возбудители которых нам известны, явления фагоцитоза идут рука об руку с естественным иммунитетом? Принять прямо и безоговорочно такое положение нельзя, оно должно

* Metschnikoff. Там же, т. XCV, 1884, стр. 502.

быть доказано точно установленными фактами. Даже относительно сибирской язвы были сделаны возражения, отрицавшие роль фагоцитов у иммунных животных. Так, например, Кристмас* утверждал, что у крыс, хорошо переносящих заражение сибирской язвой, вводимые в организм бациллы погибают «без предшествующего захватывания их гнойными тельцами. Фагоцитоз при этом или играет лишь подчиненную роль, или же вообще никакой роли не играет» (стр. 409)[135].

Эта работа дала толчок к появлению целого ряда исследований, приведших к утверждению об отсутствии связи между сопротивляемостью иммунного организма и фагоцитозом. Нет нужды входить здесь в подробности этих споров, длившихся много лет,—это завело бы нас слишком далеко. Достаточно указать лишь на всеобщее признание в настоящее время параллелизма между фагоцитозом и естественным иммунитетом. Для подтверждения этого положения необходимо привести ряд конкретных примеров из области такого иммунитета.

Сначала мы сделаем еще несколько замечаний по поводу сибирской язвы. У всех наблюдавшихся до сих пор животных с естественным иммунитетом был констатирован несомненный очень ярко выраженный фагоцитоз. В этом отношении огромное влияние оказала подробная работа, выполненная Гессом в лаборатории проф. Реклингаузена. Гесс**, приступивший к этой работе без какого-либо предвзятого мнения, не только подтвердил большинство приведенных мной фактов, но добавил к ним и еще несколько новых, имеющих большое значение. Различные животные, собаки, куры, обладающие естественным иммунитетом, освобождаются от множества вводимых в них бацилл сибирской язвы благодаря обильному фагоцитозу. Гессу удалось подтвердить эти данные исследованием соответствующих процессов в стеклянных капиллярах, вводимых в организм. При этом бактеридии в большом числе захватывались

* v. Christmas. Forschr. d. Medizin, т. V, 1887, стр. 491.
** Hess. Virchow's Archiv, т. CIX, 1887, стр. 384.

проникавшими в капилляры лейкоцитами и подвергались сильным изменениям.

Теперь общеизвестно, что у позвоночных животных всех классов, имеющих естественный иммунитет против сибирской язвы, наблюдается резко выраженный фагоцитоз. У животных же, обладающих большой восприимчивостью к вирулентным бациллам сибирской язвы, эти паразиты распространяются совершенно беспрепятственно, и лишь очень редко и в незначительном количестве их захватывают фагоциты. Несмотря на это, данные животные оказываются более или менее устойчивыми по отношению к ослабленным бактеридиям, и тогда явления фагоцитоза протекают у них совершенно таким же образом, как и у животных с естественным иммунитетом, в тело которых вводят вирулентных бактеридий.

В прежние времена смешивали иногда сибирскую язву у домашних млекопитающих с шумящей гангреной, так как и в той и в другой болезни возбудители имеют вид крупных палочковидных бактерий. В настоящее время такая ошибка невозможна, к тому же возбудитель шумящей гангрены является строго анаэробной бактерией. В то время, когда еще так горячо дискутировался вопрос об отношении фагоцитоза к иммунитету, профессор Циглер предложил своему ученику Роговичу * произвести исследование бациллы шумящей гангрены. Но этот исследователь нигде не мог обнаружить сколько-нибудь значительного фагоцитоза у различных близких между собой видов млекопитающих. Такой отрицательный результат объяснялся, однако, ошибкой в наблюдении, как это вскоре удалось установить мне ** и Рufферу ***. С тех пор ни Циглер, ни кто-нибудь другой из противников учения о фагоцитозе не пытался защищать результаты исследований Роговича. Напротив того, за

---

* Rogowitsch. Ziegler's Beitr. z. path. Anat., т. IV, 1888, стр. 291.

** Metschnikoff. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1889, N 3, стр. 194.

*** Ruffer. Brit. med. journ., 1890, 24 мая.

последние годы появились новые работы Лекленша и Валле*, разрешивших данный вопрос совершенно в духе моей теории. Они установили, что бациллы шумящей гангрены только тогда способны вызвать смертельную болезнь, когда им удастся выделить в организм свой токсин. Для этого нужна помощь других бактерий или каких-либо внешних условий, делающих фагоцитоз на некоторое время невозможным. Достаточно было освободить споры бацилл шумящей гангрены (подогреванием до 80—85°) от присущих им токсинов и ввести их вместе со стерилизованным песком внутрь организма морской свинки, чтобы последняя погибла от типичной шумящей гангрены. Таким образом, фагоцитоз, по крайней мере в отношении спор, находящихся в центральной части конгломерата, состоящего из песчинок, встречает препятствия. Эти споры, увлажненные соками тела, прорастают, причем вновь появившиеся бациллы тотчас же начинают выделять свой смертельный яд. Но если, наоборот, ввести такие споры без песка, они вскоре захватываются фагоцитами, которые мешают их прорастанию, вследствие чего морские свинки остаются здоровыми. Таким образом, оказывается, что эти животные обладают естественным иммунитетом по отношению к бациллам шумящей гангрены и что он основывается на деятельности фагоцитов.

Совершенно то же наблюдается и в отношении двух других анаэробных бацилл: столбнячной и бациллы злокачественного отека. Еще задолго до упомянутых здесь исследований Лекленша и Валле Вальяр со своими сотрудниками Венсаном** и Руже*** доказал, что (как бы парадоксально это ни звучало) все животные имеют естественный иммунитет в отношении бацилл столбняка. Последний может быть уничтожен путем вторичной инфекции, если она проникнет в организм наряду со спорами столбняка. Введение большого количества бацилл

---

* Leclainche et Vallée. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1900, N 14, стр. 202.

** Vaillard et Vincent. Там же, 1891, № 5, стр. 1.

*** Vaillard et Rouget. Там же, 1892, № 6, стр. 385.

столбняка или их спор в том случае, если при этом не будет введен в тело какой-нибудь готовый токсин, оставляет животное совершенно здоровым. При этом вокруг введенных микробов собирается очень большое количество лейкоцитов, жадно пожирающих бацилл и споры и делающих их совершенно безвредными. Но если добавить к таким бактериям немного готового токсина столбняка, фагоцитоз задерживается, и животные роковым образом гибнут от типического столбняка. Эти выводы подверглись многим нападкам с нескольких сторон, но более точное рассмотрение сделанных возражений могло лишь окончательно подтвердить тезис, выставленный Вальяром. В настоящее же время этот тезис принят в науке единогласно. Для бациллы злокачественного отека он был расширен Бессоном*.

Бессон установил, что токсин этой бактерии вызывает у лейкоцитов отрицательный химиотаксис. Он наполнял тоненькие стеклянные капилляры этим токсином и вводил их под кожу кроликов и морских свинок; капилляры долгое время оставались свободными от лейкоцитов, хотя их было очень много в капиллярах, содержавших только бульон, употребленный для этой культуры. Таким образом, токсин злокачественного отека является средством защиты от лейкоцитов. Но в отношении бацилл и спор возбудителя этой инфекционной болезни лейкоциты обладают очень сильным положительным химиотаксисом. Освобождая тщательно этих микробов от уже образовавшегося токсина и вводя их затем в капиллярах под кожу морским свинкам, можно вызвать, совершенно аналогично действию бацилл столбняка и шумящей гангрены, бурное вторжение лейкоцитов в капилляры. Эти фагоциты захватывают бацилл или же их споры и поражают их в такой степени, что они уж не в состоянии вызвать серьезное заболевание. Кроме местного скопления лейкоцитов, при этом не наблюдается каких-либо патологических явлений.

* Besson. Там же, 1895, № 9, стр. 179.

Чтобы вызвать злокачественный отек, надо защитить бацилл от фагоцитов. Этого можно достигнуть различным путем. Так, например, можно ввести в маленькие кубики агара споры, освобожденные от токсина нагреванием их до 80°, а затем инъицировать эти кубики под кожу морским свинкам, соблюдая асептические предосторожности. Правда, лейкоциты могут попасть на поверхность кубиков агара, но, прежде чем они проникнут внутрь, несколько спор уже успеет прорасти и выделить смертоносный токсин. Этого достаточно, чтобы вызвать смертельный злокачественный отек. Но стоит только раздавить руками один кубик агара с введенными в него спорами уже после введения его под кожу, чтобы получить совершенно противоположный результат. Лейкоциты могут при этом захватить все споры и совершенно защитить животное от ядовитого действия.

При естественных условиях злокачественный отек вызывается действием разнообразных бактерий, препятствующих фагоцитозу спор бациллы злокачественного отека. Последние при этом прорастают и выделяют смертельный токсин в кровь и ткани. Бессон изолировал из садовой земли четыре аэробные бактерии, способствующие образованию злокачественного отека. Кроме того, он нашел, что *Micrococcus prodigiosus* и *Staphylococcus aureus* равным образом могут служить для того, чтобы совершенно парализовать и прекратить действие естественного иммунитета организма против бациллы злокачественного отека.

При болезнях, вызываемых анаэробными бациллами, как и при разных явлениях гниения, происходит иногда симбиоз нескольких видов, причем аэробные появляются сначала, а затем уже уступают место более сильно действующим анаэробным. Во всяком случае, все эти факты, твердо установленные в отношении трех инфекционных болезней, вызываемых анаэробными бациллами, представляют собой лучшие и неопровержимые доказательства выдающейся роли фагоцитоза при естественном иммунитете.

Значение фагоцитоза при естественном иммунитете против туберкулеза особенно поразительно: макрофаги, вырастающие,

как правило, в гигантские клетки, играют здесь роль искоренителей бацилл. У маленьких грызунов *(Meriones Schawii)* мне* удалось показать, что туберкулезные бациллы захватываются гигантскими клетками и погибают в них, пропитываясь известью.

После того как мы подробнее выяснили реакцию фагоцитов при нескольких бациллярных заболеваниях, мы можем более коротко высказаться относительно других инфекций, вызываемых микробами.

Патогенные спириллы вообще встречаются гораздо реже, чем патогенные бациллы. Кроме бацилл возвратного тифа, следует отметить совершенно аналогичных спирилл гусиной септицемии и многочисленных вибрионов. Что касается первых из указанных видов, то Савченко** установил, что естественный иммунитет морских свинок основывается на фагоцитозе. Этот автор говорит об этом следующее: «В перитонеальной полости естественно иммунных животных спирохета *(Sp. Obermeyeri)* возвратного тифа погибает не от бактерицидного действия соков тела, а вследствие медленно протекающего фагоцитоза».

Совершенно такие же результаты я*** мог установить при исследовании естественного иммунитета морских свинок по отношению к спириллам гусиной септицемии.

Естественный иммунитет против холерного вибриона часто исследовался различными наблюдателями. Особенно часто эти бактерии вводились в перитонеальную полость морских свинок, чтобы вызвать общую смертельную инфекцию. Но при этом часто наблюдали, что животные очень хорошо переносили впрыскивание и оказывались иммунными к довольно большому количеству вибрионов. Те явления, которые при этом наблюдались, были совершенно сходны с теми, которые мы считали прави-

* Metschnikoff. Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation, Paris, 1892.

** Sawtschenko et Melkich. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1901, N 15, стр. 497.

*** [См. сноску * на стр. 558.— *Ред.*]

лом при различных бациллярных болезнях. Впрыснутые вибрионы захватываются, убиваются и перевариваются лейкоцитами, массами появляющимися в брюшной полости. Через несколько часов после начала опыта в каплях экссудата находят большое количество лейкоцитов и лишь немного свободных и свободно движущихся вибрионов, которые вскоре пожираются фагоцитами.

Многие исследователи изучали естественный иммунитет к различным патогенным коккам. Во всех точно исследованных случаях можно было констатировать значительный фагоцитоз при введении как гонококков, так и пневмококков, стафилококков или стрептококков. Впрыскивание этих различных видов кокков вызывает у иммунных животных быстрое и обильное появление лейкоцитов. Рука об руку с этим идет уменьшение количества впрыснутых бактерий, происходящее вследствие фагоцитоза. Особенно многочисленны исследования об иммунитете морских свинок к стрептококкам. Об этом опубликованы работы Борде*, Маршана** и Валлгрена***, которые утверждают важнейшую роль фагоцитоза при этих инфекциях.

В то время как важная роль фагоцитоза в естественном иммунитете была признана в качестве общего правила, Вейль**** полагал, что с коккобациллами куриной холеры дело обстоит иначе и что иммунный организм освобождается от этих бактерий без помощи фагоцитов. Но Сулима*****, работавшему в моей лаборатории, удалось доказать, что при соответствующей технике можно обнаружить несомненный фагоцитоз и у естественно иммунных морских свинок.

Однако не только патогенные микроорганизмы из группы

---

* B o r d e t J. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1897, N 11, стр. 177.

** M a r c h a n d. Arch. de méd. expér., т. X, 1898, стр. 253.

*** W a l l g r e n. Ziegler's Beitr. z. path. Anat., т. XXV, 1899, стр. 206.

**** W e i l. Arch. f. Hygiene, т. LII, 1905, стр. 54.

***** S u l i m a. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1909, N 23, стр. 911.

бактерий, но и другие паразиты встречают в естественно иммунном организме жесточайшую реакцию со стороны фагоцитов. Так, например, впрыскивание различных видов дрожжевых грибков вызывает сильное скопление лейкоцитов, причем здесь легко непосредственно наблюдать захват фагоцитами этих больших организмов. Исследования Шаттенфро* и Скшивана** достаточно нас в этом убеждают.

Особенно удобный объект для подобных наблюдений представляют примеры естественного иммунитета к плесневым грибкам. Споры и мицелии различных их представителей, а особенно вида аспергиллус, так велики по сравнению с бактериями, что их можно наблюдать без труда. Рибберту*** очень хорошо удалось установить явление фагоцитоза у кроликов, зараженных этими грибками. Ренон**** также смог установить, что лягушки, имеющие естественный иммунитет против *Aspergillus fumigatus*, как при низкой, так и при высокой температуре, защищаются против этих грибков посредством интенсивного фагоцитоза лейкоцитами. Этот же автор наблюдал у кроликов внутриклеточное поглощение спор *Aspergillus niger*, препятствующее образованию зародышей. Исследованные им явления фагоцитоза шли параллельно с естественным иммунитетом упомянутых животных.

Сравнительно немногие инфекционные болезни вызываются паразитами животного происхождения. Труднее было изучить иммунитет к этим инфекциям, так как до сих пор никогда не удавалось получить искусственные культуры их возбудителей. Тем не менее наука уже имеет достаточный материал, чтобы ориентироваться в процессах сопротивляемости организма этим

---

* Schattenfroh. Arch. f. Hygiene, т. XXVI, 1896, стр. 234.

** Skschiwan. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1899, N 13, стр. 770.

*** Ribbert. Der Untergang path. Schimmelpilze im Körper, Bonn, 1887.

**** Renon. Etude sur l'aspergillose chez l'homme et les animaux, 1897.

инфекциям. Так, например, Лаверан и Мениль* подробно исследовали естественный иммунитет у морских свинок по отношению к животным трипанозомам *Trypanosoma lewisii*. Эти быстро движущиеся организмы вызывают инфекционную болезнь у крыс и встречаются в большом числе в крови этого грызуна. После того как такая содержащая трипанозомы кровь была впрыснута в перитонеальную полость морских свинок, названные исследователи могли наблюдать в извлеченных каплях экссудата многочисленные лейкоциты, а также паразитов. Им удалось без большого труда наблюдать фагоциты в тот момент, когда лейкоциты захватывали еще быстро двигающихся трипанозом. Захваченные паразиты быстро исчезали внутри лейкоцитов. На хорошо окрашенных препаратах можно было различить их остатки внутри лейкоцитов. На основе этих данных Лаверан и Мениль точно установили, что и в организме живых морских свинок трипанозомы гибнут внутри фагоцитов таким же образом, как in vitro.

Мы привели здесь кратко целый ряд примеров естественного иммунитета, чтобы показать, как широко распространена защита организма фагоцитарным путем. Следует добавить, что эта форма защиты распространена во всем животном мире, как у низших беспозвоночных, так и у высших позвоночных, включая человека. Личинка жука или ракообразное, так же как и лягушка, крокодил, птица или млекопитающее, в том случае, если они естественно иммунны против какого-либо микроба, применяют в качестве главного орудия самосохранения внутриклеточное захватывание и переваривание микробов фагоцитами. Это имеет место независимо от того, принадлежит ли живой вирус к растительному или животному миру, является ли он плесневым или дрожжевым грибком или же относится к группе простейших или червей.

После того как этот основной закон был установлен боль-

* Laveran et Mesnil. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1901, N 15, стр. 763.

шим числом фактов, надо было перейти к изучению вопроса о том, в какую категорию клеточных элементов следует отнести фагоцитов, осуществляющих естественный иммунитет. В главе о процессах атрофии и резорбции мы отметили свойство целого ряда клеток разных тканей захватывать и растворять инородные тела. Так, мы видели, что составные части поперечнополосатых мускульных волокон переваривают сократимое вещество. Это — пример амебоидной протоплазмы, которую следует причислить к группе сидячих или неподвижных фагоцитов. Во всех случаях поглощения мы видели одноядерные фагоциты, которые являются или подвижными циркулирующими в крови и лимфе лейкоцитами, или же неподвижными клетками с подвижными протоплазматическими отростками.

Фактические данные показали, что число этих неподвижных фагоцитов должно быть значительно уменьшено. После исследований Н. Чистовича* оказалось, что так называемый эпителий легочных альвеол есть не что иное, как проникшие в легкие мононуклеарные лейкоциты, которые попали в легочные пузырьки и превратились здесь в мостовидный эпителий. Так называемые *купферовские* звездчатые клетки печени тоже можно рассматривать не как особые элементы тканей, а просто как большие мононуклеарные лейкоциты. Таким образом, большие клетки мякоти селезенки и лимфатических желез являются главными представителями неподвижных макрофагов. К ним можно также причислить эндотелий некоторых органов костного мозга и некоторые другие элементы группы соединительной ткани. Подвижные макрофаги, т. е. подвижные одноядерные лейкоциты, в крови и лимфе наиболее распространены среди мононуклеарных фагоцитов. Они играют выдающуюся роль при атрофических процессах и часто имеют большое значение при иммунитете против возбудителей инфекции. Так, при наличии микробов хронических болезней, например туберкулеза и актиномикоза, макрофаги усиленно преследуют микроорганизмы и при наличии

* Tschistowitsch N. Там же, 1889, № 3, стр. 337.

иммунитета побеждают их. По исследованиям Дембинского*, при впрыскивании бацилл человеческого туберкулеза голубям с естественным иммунитетом отмечается очень заметная реакция со стороны макрофагов, которые из крупных одноядерных элементов превращаются в еще более крупные многоядерные гигантские клетки. При некоторых острых заболеваниях макрофаги также вызывают естественный иммунитет. Так, Савченко** видел, что спириллы возвратного тифа были побеждены в иммунном организме морских свинок исключительно мононуклеарными фагоцитами.

Приведенные примеры далеко не составляют общего правила. При естественном иммунитете к инфекционным болезням микрофаги играют самую значительную роль. К микрофагам мы относим прежде всего так называемые полинуклеарные лейкоциты, которые все же не многоядерны, так как обладают только одним дольчатым ядром, отдельные дольки которого связаны друг с другом тонкими нитями. Эозинофильные лейкоциты Эрлиха также следует рассматривать как микрофаги, так как, по исследованиям Мениля***, они могут поглощать микробов.

При борьбе против возбудителей инфекционных болезней микрофагам принадлежит выдающаяся роль и, в тех случаях, когда в какой-либо части организма встречаются скопления значительной массы таких фагоцитов, всегда можно быть уверенным, что в этом месте должны быть микробы. Если же мы встречаем скопления макрофагов, то это указывает либо на инфекционный процесс, либо на процесс резорбции. В таких случаях вопрос о причине реакции может быть решен лишь более глубоким анализом.

Микрофаги — это исключительно подвижные фагоциты, которые легко переносятся с места на место кровью или лимфой и которые сами легко могут менять место при помощи своих

---

* Dembinski. Там же, 1899, № 13, стр. 426.

** [См. сноску** на стр. 575.—*Ред.*]

*** Mesnil. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1895, N 9, стр. 301

псевдоподиев. Можно непосредственно наблюдать захватывание микробов микрофагами, так как этот процесс in vitro совершается очень быстро. Мы видим при этом, как фагоциты выпускают один или несколько протоплазматических отростков в направлении расположенных по соседству с ними бактерий или же других микроорганизмов, обволакивая их более или менее быстро своей протоплазмой. Несколькими минутами позже возбудитель инфекции препровождается внутрь микрофага и вокруг него образуется вакуоль. Последняя содержит, кроме поглощенного паразита, еще большее или меньшее количество прозрачной жидкости.

Если бактерии, захваченные микрофагами, подвижны, как, например, бацилла синего гноя, B. coli или тифа, то можно иногда ясно проследить активные движения микробов еще и внутри этих питательных вакуолей. Но рано или поздно эти движения прекращаются, что указывает уже на вредное влияние фагоцита на микроорганизм. И, действительно, дальнейшее наблюдение показывает нам, что большинство возбудителей инфекций повреждается фагоцитами и, наконец, растворяется, т. е. полностью переваривается. Легче всего констатировать этот процесс на вегетативных формах бактерий. Так, например, спириллы оказываются хрупкими и распадаются в конце концов на зернышки неправильной формы. Под влиянием фагоцитов бациллы утрачивают свою нормальную мутноватость, становятся зернистыми, отчасти прозрачными и бледными, и можно различить только их оболочки. В конце концов последние тоже исчезают, чем и заканчивается процесс переваривания. Кокки равным образом очень сильно изменяются внутри вакуолей фагоцитов. Они сперва увеличиваются и становятся бледными и прозрачными, пока, наконец, совершенно не исчезают.

Следует отметить, что многие из бактерий, захватываемых фагоцитами, испытывают внутри этих клеток такие изменения, при которых их легко можно окрасить эозином. Такие эозинофильные бактерии были найдены среди захваченных фагоцитами холерных вибрионов, бацилл сибирской язвы и др.

Но существуют также микробы, сохраняющие очень долго внешнюю форму и консистенцию, находясь внутри фагоцитов. К этой группе относятся бациллы туберкулеза и проказы, которых можно еще в продолжение нескольких месяцев узнавать внутри содержимого фагоцитов. Споры некоторых видов бактерий также могут долго сохраняться без изменения. В этих случаях фагоциты ограничиваются только тем, что задерживают прорастание спор или размножение бацилл, и тем самым оказывается величайшая услуга угрожаемому организму.

Если поместить около различных фагоцитов кусочки синего лакмуса, последние легко захватываются, но окраска их всегда сохраняется. Различные растворы кисло реагирующих красок также не подвергаются никакому изменению. Если применять нейтральрот, введенный в технику окраски Эрлихом, то во многих случаях можно увидеть, что захваченные фагоцитами бактерии окрасились в яркокрасный цвет, что указывает на слабо кислую реакцию. Поэтому возможно, что внутриклеточное переваривание у фагоцитов происходит в слабо кислой жидкости, скопляющейся в пищевых вакуолях. Это правило наблюдается хотя и часто, но не всегда. Существуют макрофаги, переваривающие некоторых микробов в ясно выраженной щелочной среде. Так, например, туберкулезные бациллы, попавшие в гигантские клетки грызуна *Meriones Schawii*, пропитываются фосфорнокислой известью, и при этом их цветовая реакция бывает ясно щелочной. У некоторых других видов животных туберкулезные бациллы, как и близко родственные им кислотоупорные бактерии, тоже окрашиваются раствором нейтральрота не в красный цвет, а в коричневый или желтоватый (Химмель).

Поэтому при внутриклеточном переваривании микробов фагоцитами встречаются явления, подобные тем, которые мы наблюдали у простейших: здесь также наряду с большинством случаев переваривания в явно кислой среде, наблюдаются и случаи щелочной реакции пищеварительных вакуолей.

Вероятно, обе реакции могут чередоваться между собой у фагоцитов так же, как это мы видели у парамеций.

Сейчас не может быть больше сомнения в том, что фагоциты захватывают живых микробов и затем уничтожают их. Лучший пример этому доставляет нам следующий опыт. У животных с естественным иммунитетом берут некоторое количество экссудата, заключающего в себе фагоциты с поглощенными ими бактериями. Вне организма, в висячей капле эти фагоциты гибнут, а заключенные в них бактерии вырастают в целые колонии. В более давних (менее свежих) экссудатах с явными признаками дегенерации бактерий, находящихся внутри фагоцитов, этого разрастания бактерий не происходит. Из этого следует, что бактерии захватываются живыми и умерщвляются внутри фагоцитов.

Нужно указать, что и при переваривании бактерий фагоцитами вообще, и микрофагами в частности, должно иметь место действие энзимов. Но возникает вопрос, действует ли здесь та же цитаза, которую мы обнаружили при резорбции клеток макрофагами. Мы затрагиваем здесь очень сложный вопрос, который нельзя еще разрешить окончательно, но тем не менее очень вероятно, что переваривание микробов микрофагами совершается энзимом, принадлежащим к группе цитаз, но который все же нельзя отождествлять с макроцитазой. Множество фактов подтверждает сделанное нами заключение. Во-первых, следует отметить, что экстракты лимфоидных органов, действующие гемолитически, совершенно не оказывают бактерицидного действия. Экссудаты, особенно изобилующие макрофагами, оказываются также или слабо бактерицидными, или вовсе не умерщвляющими бактерий. С другой стороны, экссудаты, особенно богатые микрофагами, определенно оказывают смертельное действие на бактерий, не будучи, однако, гемолитическими.

Исследователи, настаивающие на тождественности цитаз, полагают, что различное действие экстрактов макрофагов и микрофагов вовсе не основывается на существовании двух

различных цитаз, но на различии фиксаторов. Такой взгляд отстаивает особенно Савченко*. Он считает, что если нагруженные фиксаторами эритроциты легко захватываются и перевариваются микрофагами, то это говорит о том, что действующая при этом цитаза та же самая, которая проявляет себя внутри макрофагов. Но против этого следует возразить, что процессы, наблюдаемые в клеточном содержимом макрофагов и микрофагов, очень резко различаются между собой. Лучше всего это можно показать на холерных вибрионах и сходных с ними бактериях. Оба вида фагоцитов захватывают этих вибрионов и могут их переваривать. Но внутри микрофагов вибрионы превращаются в круглые коккообразные тела, внутри же макрофагов этого не происходит. И это различие трудно было бы объяснить фиксаторами, так как эти вещества растворяются в жидкостях тела и, следовательно, распределены в них равномерно. Гораздо вероятнее было бы признать различие между цитазами (микроцитазой и макроцитазой).

С другой стороны, Эрлих и его сотрудники и сторонники не желают признавать двух видов цитаз на том основании, что вообще у каждого вида животных, по их мнению, существует их множество. Если бы такое утверждение могло быть доказано, то можно было бы признать две группы цитаз, из которых одна заключала бы в себе множество микроцитаз, а другая — множество макроцитаз. Однако этот вопрос может быть окончательно разрешен только дальнейшими опытами.

Многие прежние исследователи пришли к соглашению относительно того, что бактерицидное вещество сыворотки крови, названное нами микроцитазой, образуется лейкоцитами (это алексин Бухнера, алексин Борде и комплемент Эрлиха), Р. Пфейффер и некоторые из его учеников никак не соглашаются с этим. Уже в течение нескольких лет Дени**, Г. Бухнер***

* [См. сноску ** на стр. 554.— *Ред.*]

** Denys et Havet, La cellule, т. X, 1894, стр. 1.

*** Buchner Münchner med. Wochenschr., 1894, стр. 717.

со своими сотрудниками, Борде* и я сам утверждали, что бактерицидное действие кровяной сыворотки основывается на присутствии в ней некоторого растворяющего вещества лейкоцитарного происхождения.

Для подтверждения этого положения особенно точные исследования поставил Жангу**. Он вызывал у кроликов и собак образование плевральных экссудатов, изобиловавших микрофагами. Центрифугированием он отделял лейкоциты от экссудативной жидкости. Такие клетки после промывания физиологическим раствором обрабатывались бульоном и оставлялись при температуре замерзания по методу Бухнера. Для экстракции цитазы умерщвленные таким образом лейкоциты содержались при температуре 37° и вслед за тем применялись для бактерицидных опытов. Жангу пришел к тому общему выводу, что экстракт микрофагов всегда умерщвлял больше бактерий, чем соответствующая кровяная сыворотка. Наибольшее различие в этом отношении получилось у собаки, потому что ее кровяная сыворотка совсем не оказывает смертоносного действия на бацилл сибирской язвы, в то время как экстракт из микрофагов умерщвляет множество микробов. Экстракт микрофагов из экссудатов кроликов оказывает более сильное действие на бацилл coli, сибирской язвы, тифа и на холерных вибрионов, чем сыворотка крови этих же животных. Так как и кровяные сыворотки и экстракты из микрофагов теряют свое действие при нагревании до 55°, то нельзя сомневаться в идентичности действующих в них веществ.

Противоположную этому взгляду позицию занял Р. Пфейффер со своими учениками. Указывалось прежде всего на то, что экстракты лейкоцитов тех животных, сыворотка крови которых имеет сильное бактерицидное свойство, оказываются совершенно недейственными. Но это возражение не выдерживает критики, так как при этих исследованиях лейкоциты слишком

---

* Bordet. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1895, N 9, стр. 462.

** Gengou. Там же, 1901, № 15, стр 68.

сильно промывались, причем бактерицидное вещество легко могло быть удалено.

При повторной проверке, произведенной несколькими исследователями, было с достоверностью установлено, что лейкоциты, действительно, обладают бактерицидными свойствами, но одни ученые считают их идентичными с комплементами кровяных сывороток, другие же придерживаются противоположного взгляда. Шаттенфро* первый высказал мнение, что бактерицидные экстракты лейкоцитов много устойчивее и что вообще они совсем другого происхождения, чем комплементы сыворотки крови. Эту теорию развивал дальше Петерсон** в нескольких опубликованных им исследованиях. По его мнению, в организме находятся двоякого рода бактерицидные факторы. Во-первых, это — растворенные в кровяной жидкости *комплементы* (*алексины*), играющие главную роль при заражении холерой или тифом, и, во-вторых, это — *эндолизины*, тесно связанные с лейкоцитами и выходящие наружу при их повреждении. Их можно легко экстрагировать из лейкоцитов поочередным замораживанием и оттаиванием. Эти эндолизины, не оказывающие никакого действия (или же очень ничтожное) на бактерий холеры и тифа, способны, однако, убивать бацилл Proteus и сибирской язвы.

По мнению Петерсона и его ученика Клинга***, а также некоторых других исследователей, комплементы и эндолизины отличаются друг от друга следующим. Первые — термолабильны (при 56° они теряют свое бактерицидное свойство), бо́льшую часть своего действия они утрачивают после высыхания; проходят сквозь фильтр Пукалла и устойчивы к действию рентгеновских лучей. Эндолизины, наоборот, термостабильны (они разрушаются только при 75°), противостоят высыханию, не проходят сквозь фильтр Пукалла и утрачивают свою силу под действием рентгеновских лучей.

Комплементы, как и эндолизины, имеют сложную природу. Первые могут активизировать сыворотку крови, потерявшую силу вследствие

---

* Schattenfroh. Arch. f. Hygiene, т. XXXI и XXXV.

** Pettersson. Там же, т. XLIII; Zbl. f. Bakteriol., т XXXV, XL, XLII, XLV, XLVI, L, LIII; Zeitschr. f. Immunitätsforschung, т. I, 1909.

*** [См. сноску * на стр. 556.— *Ред.*]

нагревания, а потерявшие силу эндолизины могут быть восстановлены в своем действии активными эндолизинами.

Подобные взгляды высказывались и несколькими другими исследователями. Так, например, Шнейдер описывает под названием *лейкина* бактерицидное вещество, которое ему удалось экстрагировать из белых кровяных телец и которое он считает одним из секретов этих клеток. Однако, повидимому (как это утверждал Петерсон), лейкины тождественны эндолизинам и выделяются в окружающую среду не живыми лейкоцитами, а только после повреждения этих фагоцитов.

Но этот вопрос далеко еще нельзя считать решенным, и для выяснения его необходимы новые исследования. Между тем не исключена возможность того, что микрофаги (как это было отмечено нами в предыдущей главе относительно макрофагов) могут образовывать два рода бактерицидных веществ. Во-первых, это — микроцитазы или комплементы, выделяющиеся вследствие нарушения целостности клеток, как это бывает при *фаголизе*. Лейкоцит при этом не непременно должен быть умерщвлен или поврежден, так как он чрезвычайно легко отдает эти бактерицидные вещества в окружающую среду. Во-вторых, микрофаги по природе своей могут производить различные эндолизины, которые выделяются из лейкоцитов далеко не с такой легкостью, как микроцитазы. Нельзя также отрицать возможность резкого различия между комплементами и эндолизинами в зависимости от различия той среды, в которой они образуются: первые находятся в сыворотке крови, а последние в гораздо более плотных экстрактах лейкоцитов. К этому следует добавить, что при экстрагировании эндолизинов из лейкоцитов выделяются еще и другие вещества, затрудняющие их действие. Таким образом, a priori очень вероятно, что в этих клеточных элементах, порождающих разнородные энзимы, могут находиться также вещества с противоположным действием.

На эти вопросы еще нельзя дать окончательного ответа. Но уже теперь мы можем утверждать, что при естественном иммунитете именно фагоцитам принадлежит самая выдающаяся роль. Наблюдения над жизнью животных показывают нам, что даже бактерии, легко умерщвляемые комплементами сыворотки (как возбудители холеры и тифа), в большом количестве захватываются и перевариваются интрафагоцитарно лейкоцитами. Другие бактерии, например бациллы туберкулеза или же стафилококки и стрептококки, не уничтожаемые комплементами, разрушаются внутри фагоцитов у животных с естественным иммунитетом. Если мы даже сделаем совершенно для нас

невероятное предположение, что комплементы образуются не лейкоцитами, то сфера их деятельности в жидкостях организма окажется лишь второстепенной[136].

Теперь признается уже всеми, или почти всеми, величайшее значение фагоцитов при естественном иммунитете, но отдельные ученые все же подчеркивают роль некоторых веществ, растворенных в кровяной жидкости. В первую очередь мы должны назвать здесь фиксаторы, или амбоцепторы,— сенсибилизирующее вещество Борде.

При обсуждении процессов резорбции мы уже отмечали, что цитазы нуждаются в помощи особых фиксаторов, чтобы действовать на клеточные элементы. Эрлих и Моргенрот придерживались того мнения, что гемолиз нормальных сывороток только тогда может осуществляться, когда комплемент (макропитаза) подвергается действию «амбоцептора» (фиксатора). Они, следовательно, признают существование многочисленных фиксаторов в нормальных сыворотках крови. Как обстоит в этом случае дело с микроцитазой? Борде* уже в течение нескольких лет наблюдал, что сыворотка крови здоровых лошадей, которая сама по себе не в состоянии превращать холерных вибрионов в шарики, начинала действовать на них именно таким образом тотчас же, как только к ней прибавляли некоторое количество нормальной кровяной сыворотки морской свинки. Из этого он сделал вывод, что нормальная лошадиная сыворотка крови имеет в себе «сенсибилизирующее вещество» для холерных вибрионов (или фиксатор). Но когда Борде позже вместе с Жангу ** пересмотрел весь вопрос о фиксаторах нормальных кровяных сывороток, он пришел к выводу, что такие вещества встречаются лишь в редких случаях и в незначительном количестве. К таким исключениям надо причислить случай, уже давно установленный Р. Пфейффером***, в котором нормальная (козья) сыворотка оказала «сенсибилизирующее» действие на холерных вибрионов. В последнее время Мальво**** пересмотрел вопрос о фиксаторах нормальных сывороток. Он нашел, что кровяная сыворотка взрослых нормальных собак, которая, как известно, не оказывает бактерицидного действия на бацилл сибирской язвы, содержит, несмотря на это, значительное количество теплоустой-

---

* [См. сноску* на стр. 585.— *Ред.*]

** Bordet et Gengou. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1901, N 1: стр. 289.

*** R. Pfeiffer. Zeitschr. f. Hygiene, т. XX, 1895, стр. 198.

**** Malvoz. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1902, N 16, стр. 623.

чивого вещества, которое лучше всего считать за вид фиксатора. Мальво склоняется к признанию, что это вещество находится в известной связи с естественным иммунитетом организма собаки и может противостоять сибирской язве. В пользу этого говорит тот факт, что сыворотка крови молодых собак, довольно восприимчивых к сибирской язве, не содержит никакого специфического фиксатора. Но целый ряд других фактов противоречит выводам Мальво. Так, например, этот исследователь сам констатировал, что сыворотка крови рогатого скота не содержит фиксатора для ослабленных бацилл сибирской язвы, хотя указанные животные все же несомненно обладают иммунитетом против этих микробов. Борде и Жангу* наблюдали также, что кровяная сыворотка нормальных взрослых морских свинок не содержит фиксатора против первой вакцины сибирской язвы, хотя как раз один из характерных признаков последней — это ее безвредность в отношении морских свинок. С другой стороны, следует заметить, что в очень многих других опытах Борде и Жангу нормальная сыворотка крови показала себя свободной от фиксаторов в отношении целого ряда бактерий (коккобацилл человеческой чумы, тифозных бацилл и т. д.). Бэйль** сообщил некоторые данные, аналогичные результатам Мальво.

С вопросом о фиксаторах тесно связана теория *опсонинов*, предложенная в 1903 г. А. Райтом***. Если наблюдать фагоцитоз вне организма in vitro, то без труда можно заметить особенно быстрое, массовое поглощение бактерий в том случае, когда лейкоциты находятся в неподогретой кровяной сыворотке. Если же ее подогреть до 56° или же заменить физиологическим раствором поваренной соли, фагоцитоз будет очень незначительным. Эти факты, констатированные уже раньше Савченко[137] и Дени с их учениками, были затем подробно исследованы Райтом и Дугласом. При этом оказалось, что в нормальной сыворотке крови существует термолабильное вещество, фиксирующееся на бактериях, вследствие чего данные микроорганизмы очень легко захватываются лейкоцитами. Это вещество было названо Райтом *опсонином*. Одно время полагали, что фагоцитоз происходит только тогда, когда бактерии опсонизируются сперва нормальной сывороткой крови иммунных животных. Но позже выяснилось, что существует также и «спонтанный фагоцитоз» (Райт), наблюдающийся в подогретой сыворотке крови или же в физиологическом растворе, только этот фагоцитоз осуществляется медленнее, чем тот, который происходит в неподогретой сыворотке. После того как все эти факты были проверены

* [См. сноску** на стр. 588.— *Ред*].
** B a i l. Zbl. f. Bakteriol., т. XXXIII, 1903, стр. 343.
*** W r i g t h. Studien über Immunisierung und ihre Anwendung in der Diagnose und Behandlung von Bakterieninfektionen, Jena, 1909.

повторными опытами, некоторые ученые постарались точнее определить природу опсонинов. По согласному утверждению Нейфельда и Римпау*, Бэхера**, Левадити и Инмана***, Левадити и Кеслера**** опсонины нормальной кровяной сыворотки являются не чем иным, как цитазами (комплементами). Тождество их подтверждается еще и приведенным Муттермильхом***** фактом, что фильтрация под давлением лишает кровяную сыворотку ее комплемента и в то же время ее опсонического действия, а фиксаторы (амбоцепторы) при этом легко проходят через фильтр.

Вопрос о присутствии опсонинов в кровяной жидкости иммунных организмов совпадает, таким образом, с вопросом о нахождении в кровяной плазме цитаз. Оба эти вопроса в настоящее время не могут еще быть разрешены окончательно, потому что даже наилучшим образом изготовленная плазма крови не тождественна жидкой части крови живых организмов (Левит). Только будущее решит, одинаково ли опсонирующее действие иммунного организма с тем, которое наблюдается in vitro.

То, что лейкоциты в неподогретой кровяной сыворотке действуют энергичнее, чем в подогретой или же чем в физиологическом растворе,— само по себе не заключает в себе ничего удивительного, так как эти клеточные элементы характеризуются чрезвычайной чувствительностью. Гамбургер со своими сотрудниками Хекма****** и де Хаан******* ясно показали, что малейшие отклонения в химическом составе жидкости, в которой лейкоциты живут, оказывают сильное влияние на их фагоцитарную деятельность. Достаточно прибавить к сыворотке крови 0,01% NaCl, чтобы ослабить фагоцитоз на 17,3%. Сернокислый хинин ядовито действует на лейкоциты уже в дозе 0,001%.

При такой чувствительности понятно, что вещества, выделяемые микробами, могут препятствовать фагоцитозу. Мы уже отмечали, что патогенный дрожжевой грибок дафний разрушает их белые кровяные тельца. Бактерии равным образом порождают яды для лейкоцитов; среди них мы можем назвать лейкоцитин стафилококков (ван де Вельд) и

* Neufeld u. Rimpau. Deutsche med. Wochenschr., т. XXXI, 1904, стр 654.

** Baecher. Zeitschr. f. Hygiene, т. LVI, 1907, стр. 33.

*** Levaditi et Inmann. Comptes rendus de la Soc. Biol., т. LXII, 1907, стр. 683, 725, 817, 869.

**** Levaditi et Kössler. Там же, стр. 685.

***** Muttermilch. Там же, т. LXVII, 1909, стр. 654.

****** Hamburger u. Hekma. Biochem. Zeitschr., т. VII, 1907, стр. 102; т. IX, стр. 512.

******* Hamburger u. De Haan. Там же, т. XXIV, 1910, стр. 304, 470

бацилл синего гноя (Георгиевский). Подобные вещества были названы Байлем* *агрессинами*. По Вассерману и Цитрону, они производят как в инфицированном организме, так и в искусственных культурах такое вредное действие на лейкоциты, что совершенно уничтожают естественный иммунитет.

После того как окончательно было установлено, что фагоциты захватывают живых микробов, был поставлен вопрос о том, в состоянии ли эти клетки пожирать полноценных в смысле вирулентности бактерий, т. е. таких бактерий, которые способны вызывать смертельное заражение и серьезную интоксикацию? Была даже сделана попытка выдвинуть теорию, по которой возбудитель инфекции сначала ослабляется гуморальными влияниями, а затем уже окончательно уничтожается фагоцитами. Такой взгляд защищал главным образом Бушар** со своими учениками Шарреном и Роже*** на основании опытов, поставленных на бациллах синего гноя. Но теперь, на основании фактов, накопленных со времени самых ранних исследований Пастера****, можно притти к убеждению, что эта теория никак не соответствует фактам. Великий исследователь доказал, что морские свинки обладают естественным иммунитетом по отношению к коккобациллам куриной холеры и что этот патогенный возбудитель вызывает у них только местные абсцессы. Но в то время как морские свинки хорошо справляются с такими скоплениями гноя, достаточно бывает ввести под кожу кролику одну только каплю его, чтобы животное быстро погибло от смертельной септицемии. Отсюда следует, что активность микробов куриной холеры совсем не была ослаблена в гное морских свинок. Совершенно такие же результаты мы

* Bail. Arch. f. Hygiene, т. LII, 1905, стр. 272; т. LIII, стр. 302; Wiener klin. Wochenschr., т. XVIII, 1905, стр. 428; Münchner med. Wochenschr., т. LII, 1905, стр. 1865 и 1935.

** Bouchard. Les microbes pathogènes, 1892.

*** Charrin et Roger. Comptes rendus de la Soc. Biol., 1889—1891.

**** Pasteur Comptes rendus de l'Acad. des sciences, т. XC, 1880, стр. 243.

получили позже относительно целого ряда других инфекционных болезней, откуда неизбежен вывод, что естественный иммунитет вовсе не зависит от ослабления вирулентности микробов. Под влиянием подобных фактов теорию ослабления не стали отстаивать даже лица, выдвинувшие ее.

Далее, высказывалось предположение, что причина естественного иммунитета заключается в невозможности для патогенного возбудителя вырабатывать свои токсины. Предполагали, что бактерия, попадающая в иммунный от природы организм, некоторое время еще может жить в этом организме и сохранять вирулентность. Но так как она не в состоянии вырабатывать свой яд в неподходящей среде, то она остается бездействующим существом, которое легко может быть умерщвлено. Однако против такого предположения говорит тот факт, что при искусственном иммунитете против столбнячных бацилл, или бацилл шумящей гангрены, или злокачественного отека бактерии имеют благоприятную почву для образования токсинов, но фагоциты препятствуют их смертоносной деятельности. Достаточно этих же фактов и для опровержения мнения, по которому естественный иммунитет против возбудителей инфекционных болезней основывается на нечувствительности к соответствующим токсинам или же на выработке антитоксинов. Оба последних воззрения никем больше не отстаиваются.

Делая совершенно беспристрастный обзор всех явлений, связанных с естественным иммунитетом, можно несомненно притти к выводу, что фагоцитоз — это процесс, имеющий всеобщее распространение и величайшее значение. Для выполнения фагоцитами их защитной роли совсем не нужно, чтобы внедряющиеся в организм патогенные возбудители поражались бактерицидными веществами, растворенными в жидкостях тела, или же фиксаторами, или антитоксинами. Фагоцитоз вызывается чувствительностью фагоцитов, подвижностью их живой протоплазмы и завершается химическим действием на захваченных микробов и их внутриклеточным перевариванием при помощи ферментов.

V. ФАГОЦИТОЗ ПРИ ПРИОБРЕТЕННОМ ИММУНИТЕТЕ ПРОТИВ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

После того как было установлено, что фагоцитоз имеет исключительное значение для естественного иммунитета в отношении различных патогенных возбудителей и во всем животном мире, нужно перейти к вопросу о том, играют ли такую же значительную роль эти явления при приобретенном иммунитете. Правда, уже давно известно, что после перенесения некоторых инфекционных болезней организм становится защищенным от повторного заражения этой же болезнью; известно и то, что искусственная прививка коровьей оспы предохраняет от заболевания оспой. Тем не менее научные знания о приобретенном иммунитете могли быть добыты только после открытия патогенных микробов и предохранительных прививок их ослабленных культур.

Когда мне удалось установить полнейший параллелизм между естественным иммунитетом некоторых позвоночных животных и фагоцитозом в отношении бактерий сибирской язвы, я сейчас же перешел к исследованию фагоцитарной реакции при искусственно приобретенном иммунитете. Из-за разных внешних причин я смог в то время (1884 г.) изучить только приобретенный иммунитет кроликов против бацилл сибирской язвы. Несмотря на все трудности, мне удалось констатировать, что у одного кролика, хорошо перенесшего предохранительную прививку, фагоцитоз после прививки ему бацилл сибирской язвы был выражен значительно более интенсивно, чем у восприимчивых и не защищенных прививкой кроликов. В то время не хотели признавать этих результатов моих опытов, причем сильно подчеркивали все недостатки обстановки, в которой я их делал. Однако немногими годами позже мне удалось ясно доказать*, что кролики, хорошо защищенные от сибирской язвы, во всех случаях отвечают очень энергичным

* Metschnikoff. Virchow's Archiv, т. CXIV, 1888, стр 465

фагоцитозом на введение бацилл в их организм. Подкожное введение этих бактерий нормальным, заранее не предохраненным от заразы кроликам сопровождается выделением незначительного количества серозного экссудата, в котором оказывается много бацилл сибирской язвы и только небольшое количество или же полное отсутствие лейкоцитов. Введение этих микробов кроликам, заранее подготовленным прививкой, вызывает огромное скопление лейкоцитов, причем все бациллы за короткое время захватываются фагоцитами, убиваются и перевариваются последними внутриклеточным образом. Прививка одной капли такого экссудата животным, восприимчивым к сибирской язве, как, например, морским свинкам и мышам, сопровождается большей частью смертельной септицемией от сибирской язвы, на основании чего можно заключить о сохранении вирулентности таких захваченных бацилл.

Так как эти результаты имеют основное значение для выяснения вопроса о роли фагоцитоза при приобретенном иммунитете, совершённо необходимо остановиться на них несколько подробнее. Через несколько часов после введения бацилл сибирской язвы в брюшную полость или под кожу иммунизированным кроликам в экссудате не обнаруживают свободных микробов, так как последние находятся внутри скопившихся масс лейкоцитов. Одни из таких бацилл выглядят бледными и зернистыми, распадающимися, в то время как другие имеют еще совершенно нормальный вид. Первые плохо воспринимают окраску, а последние интенсивно окрашиваются самыми различными щелочными анилиновыми красками. Среди таких бацилл встречаются еще живые, доказательством чего является тот факт, что экссудаты, в которых все бациллы сохраняются внутри фагоцитов, все еще могут вызывать заболевание сибирской язвой со смертельным исходом. Так как последнее наблюдалось у других животных, а не у кроликов, легко можно было бы предположить, что бациллы испытали некоторое ослабление. Морские свинки и мыши, опыты на которых дают подобные результаты, гораздо чувствительнее к сибирской язве, чем кроли-

ки. Но это предположение легко опровергается опытами на морских свинках. Всем известно, что предохранить этих грызунов от сибирской язвы очень трудно. Но все же Вернике удалось сделать нескольких морских свинок иммунными по отношению к сибирской язве. Де Ниттис* подтвердил это открытие, а Марино продолжал его опыты в моей лаборатории. Этот автор нашел способ без труда предохранять морских свинок от сибирской язвы, и ему пришлось иммунизировать большое количество этих животных. После введения бацилл сибирской язвы под кожу этим иммунизированным морским свинкам Марино наблюдал быстро осуществляющийся и очень сильный фагоцитоз. Через несколько часов после начала этого опыта все бациллы оказывались заключенными в лейкоциты. При этом экссудат все же остается еще некоторое время вирулентным для нормальных животных того же вида. Еще через 24 часа, и даже более, после введения под кожу лишенных спор бацилл сибирской язвы одной капли фагоцитарного экссудата было достаточно для передачи смертельной болезни чистым, совершенно здоровым морским свинкам. Таким образом, вопрос о жизненности и вирулентности бацилл, поглощенных фагоцитами, должен быть решен в положительном смысле.

Для решения общего вопроса о приобретенном иммунитете эти опыты с бациллами сибирской язвы имеют еще и другое значение. Уже во время моих первых исследований сибирской язвы я обратил внимание на то, какие свойства приобретает иногда кровяная сыворотка иммунизированных животных. Уже в 1886 г. я смог установить**, что сыворотка крови иммунизированного барана представляет собой хорошую питательную среду для бацилл сибирской язвы, но что бациллы, выращенные в этой среде, не могут вызвать у кролика смертельного заражения. Из этого я сделал вывод об ослаблении вирулентности под влиянием сыворотки крови иммунизированных

* De Nittis. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1901, N 15, стр. 769.

** Metschnikoff. Там же, 1887, № 1, стр. 42.

животных. Позднее выяснилась неправильность этого вывода. Бациллы сибирской язвы, выращенные в кровяной сыворотке иммунизированных баранов, сохраняют свою вирулентность, но патогенному действию их мешает своеобразное влияние особых веществ, находящихся в сыворотке крови.

Это обстоятельство склоняло к тому, чтобы приписать исключительное значение защитному влиянию жидкостей организма. Исключительное значение последних вскоре стали подчеркивать многие исследователи, утверждавшие, что соки живых иммунизированных животных содержат некое предохранительное вещество, действующее на бактерий и превращающее смертоносных паразитов в безвредных сапрофитов. Только после этого, уже во вторую очередь, последние могут захватываться и уничтожаться фагоцитами, которые теперь приобретают подчиненную роль.

Однако результаты опытов на морских свинках, иммунизированных против сибирской язвы, могут совершенно опровергнуть только что изложенное мнение. Уже Вернике отметил то обстоятельство, что сыворотка крови его сильно иммунизированных морских свинок не могла предохранить нормальных животных от заражения сибирской язвой. Это казалось тем более странным, что кровяная сыворотка голубей, иммунизированных в меньшей степени, несомненно обладала предупредительным действием. Ввиду огромной важности этих фактов (тем более, что Вернике не опубликовал нигде результатов своих наблюдений), я предложил де Ниттису в моей лаборатории повторить опыты Вернике, и ему удалось полностью подтвердить результаты опытов последнего. И в этих опытах кровяная сыворотка иммунизированных морских свинок не оказывала никакого действия, в то время как сыворотка крови голубей обладала предохраняющими свойствами.

Не удовлетворившись этими исследованиями, я побудил Марино еще дальше продолжить их. После нескольких напрасных попыток Марино удалось констатировать известное действие кровяной сыворотки хорошо предохраненных прививкой

морских свинок. Но для того, чтобы в нескольких случаях спасти привитых нормальных животных от смертельного действия на них сибирской язвы, он должен был брать очень большие количества жидкости — 2 см^3. К тому же это количество кровяной сыворотки должно было быть смешано с культурой сибирской язвы. Если же Марино вводил сыворотку и культуру бацилл отдельно в разные места организма, морские свинки неизбежно погибали от сибиреязвенной септицемии.

Но случалось также, что сыворотка крови иммунизированных морских свинок не оказывала никакого предохраняющего действия (в соответствии с результатами исследований Вернике и де Ниттиса). Однако бациллы сибирской язвы, введенные под кожу таким животным, в течение весьма короткого времени захватывались и уничтожались лейкоцитами. Для нормальных же животных того же вида экссудаты этих морских свинок были весьма вирулентными, часто вызывавшими смертельный исход. В этих случаях никак нельзя было признать действия соков тела на бактеридий до их фагоцитирования. Впрочем, даже у морских свинок, сыворотка крови которых действовала предупредительно, нельзя было предполагать какого-либо значительного действия веществ, растворенных в экссудативной жидкости, так как количество ее слишком незначительно по сравнению с двумя кубическими сантиметрами, необходимыми для оказания защитного действия у нормальных животных.

Результаты, полученные на морских свинках, вполне согласуются с результатами исследования иммунитета против сибирской язвы у других млекопитающих животных. Выше мы уже отмечали, что сибиреязвенную септицемию у кроликов вызвать не удавалось, если им прививались бациллы сибирской язвы, культивированные на кровяной сыворотке сильно иммунизированных баранов. Позднее оказалось, что это объясняется предупредительным действием бараньей сыворотки. Но в других случаях сыворотка крови иммунизированных баранов не оказывала защитного действия при введении нормальным

животным. Зобернгейм* наблюдал также, что сыворотка крови различных баранов, хотя и иммунизированных совершенно одинаковым способом, оказывала различное действие. Беринг** не отметил этого предупредительного действия и иммунитет против сибирской язвы, выработанный у баранов, отнес к категории фагоцитарного иммунитета. Для того чтобы полностью оценить значение этого последнего факта, надо помнить о том, что в течение многих лет Беринг вообще не желал признавать роль фагоцитов при иммунитете.

Более подробное исследование процессов, происходящих при искусственном иммунитете, вырабатываемом против сибирской язвы, не оставляет никаких сомнений в том, что именно фагоцитоз играет во всем этом главную роль. При иммунитете такого рода действие жидкостей тела, как бактерицидное, так и защитное, агглютинирующее и антитоксическое, отступает далеко на задний план. Эти выводы, сделанные на основании всего установленного выше, могут быть подтверждены еще многими другими фактами.

В этом отношении выдающийся интерес представляют собой исследования процессов, наблюдаемых при иммунитете крыс против сибирской язвы. Здесь нет нужды высказываться о бактерицидном действии сыворотки крыс, так как этот вопрос. будет достаточно освещен в других отделах этой книги[138]. Но нельзя не упомянуть о явлениях приобретенного иммунитета крыс против бацилл сибирской язвы, которые в моей лаборатории изучал Савченко***.

Этот исследователь делал белым крысам прививки против сибирской язвы. Он нашел, что бациллы сибирской язвы, будучи введены подкожно, через несколько часов (3—5) захватывались многочисленными лейкоцитами. В течение продолжительного времени поглощенные бациллы оставались живыми и вирулентными, и достаточно было привить одну каплю такого

* Sobernheim. Zeitschr. f. Hygiene, т. XXXI, 1899, стр. 89.
** E. v. Behring. Enzyklopäd. Jahrbücher, т. IX, 1900, стр. 203
*** Sawtschenko. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1897, N 11, стр 865.

подкожного экссудата нормальным крысам или морским свинкам, чтобы животные погибли от сибиреязвенной септицемии. Следует особенно отметить, что при этом жидкая часть экссудата не оказывала бактерицидного действия и что бактерицидное действие кровяной сыворотки, изготовленной вне организма, ничем не отличается от действия нормальной кровяной сыворотки восприимчивых к сибирской язве крыс.

Подробно исследованные позже явления приобретенного иммунитета против сибирской язвы у различных видов животных ясно указывают на выдающееся значение фагоцитоза. Однако можно предположить, что здесь дело касается единичных примеров и что в других случаях приобретенного иммунитета, наоборот, главную роль играют измененные соки тела.

Так как здесь мы не имеем возможности подвергнуть сравнительному исследованию большое количество инфекционных болезней мы сразу перейдем к заболеванию, которым всегда пользовались сторонники гуморальной теории для своих аргументов в отношении приобретенного иммунитета. Я имею в виду искусственное заражение введением в брюшную полость морских свинок коховских вибрионов. Для того чтобы вызвать заболевание, надо ввести большое количество возбудителей, обладающих вирулентностью, так как организм нормальных морских свинок обнаруживает весьма стойкий естественный иммунитет. Благодаря последнему у этих животных очень легко вызвать и высокой степени искусственный иммунитет, причем цель эта может быть достигнута при помощи весьма различных средств.

Долгое время все попытки обнаружить процессы внеклеточного умерщвления микробов в организме иммунных животных оставались тщетными, и только в 1894 г. Р. Пфейфферу удалось наблюдать это в перитонеальной жидкости морских свинок, иммунизированных против холерных вибрионов. Вскоре после введения некоторого количества вирулентных и очень подвижных холерных вибрионов в брюшную полость иммунизированной морской свинки эти вибрионы превращались в

неподвижные коккообразные шарики, причем бо́льшая часть их умирала. Пфейффер очень тщательно и подробно изучил этот процесс гибели микробов, почему я и предложил назвать это явление «пфейфферовским феноменом». Этому явлению с тех пор придают очень большое значение, и оно привлекло к себе величайшее внимание ученых. Здесь, конечно, мы должны коснуться его лишь постольку, поскольку оно проливает свет на процессы фагоцитоза

Замечательно, что введение холерных вибрионов в брюшную полость иммунизированных морских свинок немедленно вызывает почти полное исчезновение фагоцитов. У нормальных животных жидкость, взятая из брюшной полости, обычно бывает мутной благодаря присутствию в ней большого количества разнообразных лейкоцитов, тогда как у иммунизированных морских свинок, зараженных холерными вибрионами, экссудат почти совсем прозрачен и лишь слегка замутнен самими же вибрионами. Из лейкоцитов остаются в брюшной полости только мелкие лимфоциты, а макро- и микрофаги совершенно исчезают. Оставшиеся клетки слипаются в комочки и пристают к стенкам брюшной полости, особенно к сальнику. Измененные таким образом фагоциты почти совершенно неподвижны и не могут захватывать инородные тела. Несомненно, что от действия прививки эти клетки сильно повреждаются. Этот процесс я называю фаголизом.

Мне удалось установить, что фаголиз находится в причинной связи с внеклеточным уничтожением холерных вибрионов. Чтобы прекратить это последнее, достаточно бывает предохранить фагоциты в жидкости брюшной полости от фаголиза. Сделать это очень легко. Надо только за сутки до заражения вибрионами в брюшную полость морской свинки ввести несколько кубических сантиметров свежесваренного бульона, физиологического раствора и т. п. При этом вначале наступает бурный фаголиз, однако сопровождаемый очень большим скоплением свежих и более сильных фагоцитов. Эти последние до известной степени как бы привыкают к внезапному воздействию и на

следующий день уже нелегко поддаются заражению вводимыми культурами холерных вибрионов. Агглютинации, т. е. склеивания в комочки, не происходит, и фагоциты остаются изолированными и достаточно подвижными, чтобы тотчас же начать поглощать вибрионов. Таким образом, никакого фаголиза не происходит, а также и внеклеточного превращения вибрионов в шарики, т. е. феномена Пфейффера, в этом случае не наблюдается. Этот опыт был мною многократно повторен, и я демонстрировал его многим коллегам из Пастеровского института. Многие исследователи на собственных опытах убедились в правильности моих результатов. Из них я назову Борде* Салимбени**, Кантакузена*** и Гарнье****.

Я знаю, конечно, что некоторым исследователям не удавалось предупредить фаголиз с одновременным предотвращением феномена Пфейффера. Так, например, Абель***** наблюдал, что у обработанных им морских свинок вибрионы частично захватывались фагоцитами, но наряду с этим частично уничтожались экстрацеллюлярно. Причиной этого являлось то, что Абель ставил свои опыты в недостаточном количестве и в неблагоприятных условиях.

Так как Р. Пфейффер усомнился в правильности моих данных, я заявил о своей готовности продемонстрировать этот опыт на его глазах во время моего пребывания в Берлине в 1899 г. Все нужное для опыта должен был приготовить Р. Пфейффер. Однако, когда я пришел для постановки опыта в его лабораторию, мне, к сожалению, пришлось ожидать его прихода напрасно. Мне приходится сожалеть об этом тем более, что в своей кенигсбергской лаборатории Пфейффер недавно поручил своему ученику Ашеру****** проделать работу, целью которой было ис-

* [См. сноску * на стр. 585.— *Ред.*]

** Salimbeni. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1898. N 12, стр. 192.

*** Cantacuzène. Там же, стр. 273.

**** Garnier. Там же, 1897, № 11, стр. 767.

***** Abel. Zbl. f. Bakteriol., т. XX, 1896, стр. 766,

****** Ascher. Там же, т. XXXII, 1902, стр. 449.

следование возможности предупреждения пфейфферовского феномена. Ашеру, однако, не удалось подтвердить мои выводы, что объясняется исключительно его техникой. Несмотря на обработку свежим бульоном, он все время наблюдал полное растворение бактерий вне лейкоцитов и присутствие зерен в лейкоцитах, хотя и в столь малом количестве, что это явление можно было считать побочным. Итак, попытки Ашера не допустить фаголиза оказались безуспешными. Он ничего не сообщает о свойствах экссудата брюшной полости после введения холерных бацилл, но несомненно, что эти экссудаты были или совсем прозрачными или же слегка замутненными, в то время как при правильной постановке опытов экссудат должен быть густым и иметь вид гноя. Только в таком случае явление фаголиза совсем не происходит, а фагоцитоз осуществляется наиболее полно. Я знаком с этими явлениями свыше семи лет и всегда готов продемонстрировать их тем коллегам, которые захотят составить себе на этот счет собственное мнение.

Впрочем, все это излишне после того, как Байль* подтвердил мои данные целым рядом опытов. Самые лучшие результаты получились у Байля после того, как он обработал своих морских свинок в первый день алейронатом (интраперитонеально), а на следующий день впрыснул им алейронат и специфическую сыворотку, после чего он только на третий день ввел им в брюшную полость живых холерных вибрионов. При таких условиях бактерии делались неподвижными, но не утрачивали своей характерной формы в экссудативной жидкости в продолжение 50 минут после инъекции, когда лишь немногие вибрионы остались непоглощенными.

Фаголиз может быть предотвращен не только в брюшной полости, но и в кровеносных сосудах. В отношении последнего я отсылаю к работе Левадити**, которую этот исследователь проделал в моей лаборатории.

---

* [См. сноску * на стр. 591.— *Ред.*]

** Levaditi. Ann de l'Inst. Pasteur, 1901, N 15, стр. 894.

В предыдущей главе мы указали на то, что плазма крови нормальных животных не содержит в себе микроцитазы. Это было подтверждено сравнительными опытами Жангу. Теперь можно было подумать, что под влиянием микробов у таких животных, а еще более у иммунизированных, появляется в плазме более или менее обильная цитаза.

Более давние опыты Борде* уже показали, что у иммунизированных против холеры морских свинок введенные в кровь вибрионы не испытывают превращения в шарики, а очень быстро поглощаются фагоцитами. Однако Борде не изучал этого вопроса далее и ограничился исследованием исключительно препаратов крови. Поэтому я и предложил Левадити заняться этим предметом подробнее. В одной из своих прежних работ Левадити** очень решительно высказался против клеточной теории иммунитета, и я хотел одновременно дать ему случай ближе соприкоснуться с одним из важнейших, но и труднейших пунктов учения о фагоцитах. Левадити приступил к этой работе во всеоружии отличной техники и имея вообще очень хорошую подготовку для изучения явлений иммунитета. Я сам все время мог непосредственно следить за его исследованиями.

Сразу же после введения культуры холеры в кровеносные сосуды хорошо иммунизированных морских свинок можно было наблюдать поразительное исчезновение лейкоцитов из циркулирующей крови. Как при фаголизе в брюшной полости, так и в циркулирующей крови остаются лишь единичные малые лимфоциты. Из периферической крови повсюду исчезают все другие белые кровяные шарики, т. е. фагоциты в собственном смысле слова. При дальнейшем исследовании в крови там и тут продолжают обнаруживаться холерные вибрионы, полностью охраняющие нормальную форму, т. е. феномен Пфейффера наблюдать не удается.

Чтобы проследить судьбу фагоцитов, исчезнувших из циркулирующей крови, Левадити должен был изготовить

* [См. сноску * на стр. 576.— *Ред.*]
** L e v a d i t i. Presse méd., 1900, стр. 339.

срезы из внутренних органов, на которых можно было увидеть, особенно на срезах из легких, как различные лейкоциты образовывали крупные скопления и проявляли ясно выраженные черты фаголиза. Последний выражался в дегенерации протоплазмы и в ненормально сильной окрашиваемости ядер. Такие измененные фагоциты могли лишь в очень слабой степени или вовсе не могли больше поглощать вибрионов и были окружены целыми кучками последних, дающих в большей или меньшей степени картину пфейфферовского феномена. Здесь, несомненно, имело место внеклеточное уничтожение холерных вибрионов, происходившее, однако, не внутри плазмы крови, а в ближайшем соседстве с комочками микрофагов. Эти результаты работы Левадити и отличающиеся от них данные прежних исследований Борде могут быть, однако, легко согласованы. Борде исследовал исключительно периферическую кровь, в которой оставались еще незатронутыми все свободные вибрионы, что не противоречит наблюдениям Левадити. Но последний исследовал также и внутренние органы, где наблюдался феномен Пфейффера, хотя и вне фагоцитов, но все же в ближайшем соседстве с ними.

На этом опыте легко убедиться в существовании взаимной связи между фаголизом и изменениями, происходящими у вибрионов. Но если предварительным впрыскиванием свежего, нагретого до температуры тела бульона полностью или частично устранить фагоцитов, то не найдется ни одного или же очень немного холерных вибрионов, превратившихся в шарики. Так как в кровяном русле фаголиз никогда не заходит так далеко, как в брюшной полости, то в крови всегда можно наблюдать обильный и очень быстро совершающийся фагоцитоз (рис. 3). Но если еще ослабить или даже совсем устранить фаголиз, то бросится в глаза чрезвычайно быстрое массовое поглощение вибрионов фагоцитами*. При этом особенно замечательно, что

* Этот точно установленный факт доказывает нам неправильность выводов Бриско (B r i s c o e. Arbeiten a. d. k. Path. Inst. in Göttingen,

большое количество вибрионов, захваченных микрофагами и находящихся внутри клеток, превращается в зернышки. Иногда это явление обозначают как пфейфферовский феномен внутри фагоцитов, против чего, однако, следует возразить, что самое существенное в феномене Пфейффера — это именно его экстрацеллюлярность. Очень интересно отметить, что в тех случаях, когда находящиеся в кровяной плазме вибрионы, захваченные макрофагами, сохраняют нормальную форму, то только те, которые поглощены микрофагами, превращаются в шарики. На это обстоятельство я уже несколько раз указывал как на один из самых важных доводов в пользу происхождения микроцитазы из микрофагов.

Само собой разумеется, что когда в настоящее время хотят с научной точки зрения исследовать вопрос о местонахождении и происхождении цитаз, прежде всего возникает необходимость в проверке и повторении опытов, выясняющих результать введения микробов в кровь иммунизированных животных. Это должен был бы сделать и Ашер, если бы он хотел составить себе правильное представление о «лейкоцитах как создателях комплемента при заражении холерой». Но он не смог повторить опыты Левадити, потому что надо было производить впрыскивание в яремную вену, хотя техника этого не представляется ни трудной, ни особенно сложной, если к тому же известно, что подопытное животное вскоре после такого впрыскивания в русло крови должно быть умерщвлено. Но так как эти опыты, лежащие в основе учения об отсутствии свободной микроцитазы в кровяной плазме, повторены не были, то ясно, что критика, не считающаяся с этими аргументами, не может быть принята.

т. XIV. 1903), по мнению которого, как быстрый фагоцитоз, так и отсутствие внеклеточного изменения холерных вибрионов в брюшной полости морских свинок, хорошо подготовленных к введению бацилл, объясняются незначительным количеством экссудата в брюшной полости. Несмотря на то, что в крови содержится достаточно плазмы, фагоцитоз там протекает весьма быстро, а пфейфферовского феномена вовсе не наблюдается.

Ашер направил свое внимание на факты, приводившиеся в доказательство принадлежности микроцитазы микрофагам. Как я говорил ранее, если иммунитет против холерных вибрионов основывается на веществах, свободно растворенных в жидкостях тела, а не на фагоцитозе, то введение в переднюю камеру глаза этих микробов должно вызвать к ней приток активных веществ, а если это не так, то должно последовать сильное заражение. В результате этих исследований было установлено, что у иммунизированных морских свинок пфейфферовский феномен в передней глазной камере не имеет места, что, однако, вовсе не служит доказательством отсутствия иммунитета, так как очень много лейкоцитов проникает в переднюю глазную камеру после введения холерных вибрионов и поглощает и умерщвляет последних. Этот факт очень часто наблюдал и Борде; пользуясь своим методом, он легко мог определить отсутствие в глазной жидкости иммунизированных животных и цитазы и фиксаторов. Но Ашер не повторил и этого ряда опытов, так как a priori нельзя было ожидать, чтобы в передней глазной камере могли находиться большие количества цитазы «при своеобразных условиях циркуляции», и так как «даже незначительные раздражения в этом месте достаточны для привлечения большого количества лейкоцитов». Как раз тот факт, что организм так легко защищает себя фагоцитами от микробов (так как иммунитет после инфицирования передней глазной камеры сохраняется), и свидетельствует о важной роли этих клеток. Впрочем, мнение Ашера, что условия циркуляции делают невозможным приток цитазы в переднюю глазную камеру, неверно. Левадити* еще до опубликования работы Ашера рядом опытов доказал, что глазная жидкость, весьма вероятно, может содержать цитазу, если последняя была введена в кровяное русло животного за некоторое время перед тем. Если же теперь и не обнаруживается цитазы в передней камере, то потому, что она отсутствует в плазме

* Levaditi. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1902, N 16, стр. 233.

крови. Второстепенные явления бактериолиза в глазной жидкости можно уподоблять аналогичным процессам в физиологическом растворе и многих других жидкостях, но их совершенно нельзя приравнивать к процессам в сыворотке крови.

Как я уже доказал несколько лет тому назад, введение холерных вибрионов в отечную жидкость или в подкожные ткани иммунизированных животных также не сопровождается феноменом Пфейффера. Этот факт был многократно подтвержден. Ашер повторил соответствующие опыты и пришел к выводу, что «в отеке находится совершенно незначительное количество цитаз (комплемента)»; он приписывает это условиям циркуляции, хотя Левадити и доказал, что цитаза, введенная в кровь, переходит в транссудаты. С другой стороны, Кантакузен* показал, что для получения ярко выраженного феномена Пфейффера достаточно ввести под кожу большое число поврежденных лейкоцитов. Наоборот, по единогласному свидетельству многих исследователей, при тех условиях, какие создаются в подкожных тканях иммунизированных морских свинок, не подвергнутых предварительно введению лейкоцитов, внеклеточного уничтожения бактерий не происходит, а наступает весьма резко выраженный фагоцитоз. Мнение Ашера в данном случае расходится с моим, хотя он и признает, что под кожей превращение вибрионов в шарики происходит очень медленно и в незначительной степени; он находил не измененных еще вибрионов через 5 часов и даже почти через сутки после их введения. То, что ему не удавалось наблюдать обильного фагоцитоза, не опровергает наличия часто наблюдавшегося многими авторами обширного захватывания вибрионов лейкоцитами. Последнее наблюдение было так прочно установлено, что не может подвергаться сомнению из-за нескольких неудавшихся опытов.

Данные, установленные мною и некоторыми моими учениками в опытах с холерными вибрионами, относятся и к другим вибрионам. Так, например, мне удалось показать**, что гибель вибрионов Гамалеи (вибрион Мечникова) в организме иммунизированных морских свинок вызывается фагоцитами. Санарелли*** проделал в этом отношении дальнейшие наблюдения. Сходные результаты получил Мениль**** при исследовании вибрионов Массауа. Если вибрионы не умерщвляются экстрацеллюлярно микроцитазой, выделяемой при фаголизе, то они гибнут внутри фагоцитов. Последний случай является общим правилом, распространяющимся и на переднюю глазную камеру и на транссудаты.

* [См. сноску*** на стр. 601.— *Ред.*]

** Metschnikoff. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1891, N 5, стр. 465.

*** Sanarelli. Там же, 1893, № 7, стр. 225.

**** Mesnil. Там же, 1896, № 10, стр. 369.

Со времени исследований Борде мы знаем, что у иммунизированных животных вибрионы убиваются цитазами, которые, однако, для своего действия нуждаются в помощи вещества, названного нами фиксатором. У животных, подвергнутых прививке холеры, это холерный фиксатор. Он представляет собою растворимое вещество, находящееся не только внутри клеток, но и в соках тела. Его легко обнаружить и в отечной жидкости, и в плазме экссудатов, и в крови, так что не может быть сомнения в том, что оно представляет собой один из соков тела. Фиксатор холеры, как и все фиксаторы вообще, не только более теплоустойчив, чем цитазы, но отличается от последних и в некоторых других отношениях.

Фиксатор холеры имеет большое химическое сродство с вибрионами, которыми он фиксируется, играя важную роль в защите организма, но повреждать холерных вибрионов он все же не в состоянии. Всем достаточно хорошо известно, что вибрионы, пропитанные специфическим фиксатором, способны жить и размножаться, а также передавать нормальным животным смертельную болезнь. Но холерный фиксатор имеет большое значение, так как наличие его является необходимым условием для действия микроцитазы. Можно было бы формулировать действие различных факторов в иммунитете против холеры следующим образом: первый импульс состоит в пропитывании фиксатором, а затем следует превращение в зернышки или же умерщвление вибрионов цитазой вне или внутри фагоцитов. Часто этот процесс так и понимался.

Существует возможность непосредственно на опытах убедиться в относительном значении циркулирующего в соках тела фиксатора и микроцитазы, связанной с фагоцитами. Часто приходится наблюдать, что сильно иммунизированные против холеры животные все же могут умирать от вызванного холерными бациллами перитонита, хотя соки их тела содержат огромное количество специфического фиксатора. Этот факт наблюдался Пфейффером*, который заметил, что некоторые из его морских свинок с высокой степенью иммунитета умирали после заражения холерными вибрионами, причем в соках этих морских свинок бактерии изобиловали, несмотря на сильное защитное действие их кровяной сыворотки на других нормальных морских свинок. Из этого можно сделать вывод, что большое количество фиксатора в теле животного само по себе еще не обеспечивает иммунитета.

С другой стороны, мы хорошо знаем, что отсутствие специфического фиксатора в соках организма не препятствует фагоцитозу и не устраняет иммунитета. Мы уже отмечали выше, что глазная жидкость иммунизированных животных обычно лишена фиксатора. Этот факт был установлен

---

* Pfeiffer. Zeitschr. f. Hygiene, т. XVII, 1894, стр. 1.

Борде* на основании непосредственных опытов на морских свинках, иммунизированных против холерных вибрионов. Но это отсутствие не может препятствовать обильному внедрению лейкоцитов в инфицированную холерой переднюю глазную камеру и пожиранию микробов фагоцитами.

Если же мы теперь поставим этот опыт таким образом, что сделаем фагоцитоз на некоторое время невозможным или только замедлим его, не затрагивая действия фиксатора, циркулирующего в соках тела, то иммунитет резко снизится и хорошо иммунизированные животные умрут от перитонита, вызванного холерой. Этот факт установлен точными наблюдениями Кантакузена**, произведенными в моей лаборатории. Он прежде всего показал, что впрыскивание настойки опия имеет следствием наркотизацию морских свинок и в то же время приведение лейкоцитов в неподвижное состояние. Затем он констатировал, что хорошо иммунизированные морские свинки, подвергавшиеся действию опиума и инфицированные холерными вибрионами, погибали от общего заражения или интоксикации. У этих наркотизированных животных происходило расширение кровеносных сосудов и возникал ярко выраженный гиперлейкоцитоз в крови. Но диапедеза белых кровяных телец не происходило в продолжение нескольких часов после введения опиума. Короткого периода бездеятельности фагоцитов у морских свинок, соки которых содержали большие количества фиксаторов, уже достаточно было для того, чтобы вибрионы размножились и получили преобладающее влияние. Фагоциты, пробужденные от сна, начинают теперь пожирать многочисленных холерных вибрионов; они могут также несколько продолжить жизнь животных, но не в состоянии воспрепятствовать их смерти.

Таким образом, нужно признать, что в тех случаях, когда сильно иммунизированные животные, несмотря на обильное содержание фиксатора, все же погибают,— это происходит вследствие отсутствия или же неполного действия фагоцитоза. Следовательно, фагоцитам надо приписывать совершенно исключительную роль в приобретенном иммунитете против холерных вибрионов.

Но так как роль холерного фиксатора все же очень значительна (хотя одного его недостаточно для обеспечения иммунитета), следует поставить вопрос: в какой связи этот фактор находится с клеточными элементами вообще и с фагоцитами в частности? Что холерный фиксатор, как и фиксаторы вообще,— клеточного происхождения, в этом, конечно, не может быть никакого сомнения. Занимаясь этим вопросом, Пфейффер и Маркс*** сделали важное открытие, что фиксатор холеры образуется кроветворными

* J. Bordet. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1896, N 10, стр. 193.

** [См. сноску*** на стр. 601.— *Ред.*]

*** Pfeiffer u. Marx. Zeitschr. f. Hygiene, т. XXVII, 1898, стр. 272.

органами. Чтобы доказать это, они вводили кроликам под кожу умерщвленные высокой температурой культуры холеры и точно определяли затем защитное действие крови или же экстрактов различных органов. Так как лейкоциты из крови, как и из брюшных экссудатов, не оказывали сколько-нибудь значительного предохранительного действия, то Пфейффер и Маркс предполагают, что эти клетки не участвуют в образовании предохранительных веществ. Они смогли установить, что экстракт селезенки их подопытных животных может предохранять свежих нормальных животных от вызываемого холерой перитонита в то время, когда сыворотка крови еще не оказывает защитного действия. Из этого факта Пфейффер и Маркс делают заключение, что селезенка представляет собой главный центр образования защитных антител. Чтобы проверить это положение, исследователи обрабатывали кроликов с удаленной селезенкой умерщвленными культурами холерных вибрионов. Но так как кровяная сыворотка этих кроликов обладала таким же предохранительным действием, как и сыворотка нормальных кроликов, то Пфейффер и Маркс пришли к заключению, что в лимфатических узлах и костном мозгу возникают антитела, действующие против холеры. Таким образом, они приписывали образование этого защитного вещества кроветворным органам.

Почти одновременно с этим Вассерман и Такаки* показали, что предохранительное вещество кровяной сыворотки, защищающее свежих животных против заражения тифом, обязано своим возникновением костному мозгу, селезенке, лимфатическим железам и вилочковой железе. В других органах, исследованных по этому поводу, напротив того, не было обнаружено каких-либо предохранительных веществ.

Дейтч** повторил эти опыты в моей лаборатории и мог подтвердить, что селезенка представляет собой главный центр образования противотифозных антител. У животных с удаленной селезенкой он, подобно Пфейфферу и Марксу, также выделил защитные вещества, причем наибольшее количество антител он получил из костного мозга. Только в тех случаях, когда животные подвергались спленэктомии не перед введением тифозных бацилл, а через несколько (3—5) дней после этого, количество защитного вещества оказывалось гораздо меньшим.

Это предположение подтверждается результатами исследований Вассермана и Цитрона***, которые нашли, что защитное антитело может образоваться также в плевральном и брюшном экссудате. Еще более на-

* Wassermann u. Takaki. Berliner klin. Wochenschr., 1898, стр. 209.

** Deutsch. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1899, N 13, стр. 689.

*** Wassermann u. Citron. Deutsche med. Wochenschr., 1905, 373; Zeitschr. f. Hygiene, т. L, 1905, стр. 331.

глядно образование этого тела лейкоцитами было показано в работе Салимбени*. Он нашел, что в иммунизированном организме эти клетки представляют собой настоящий источник зарождения этих антител и притом в то время, когда нет еще и следа их в жидкости крови.

Совокупность явлений, с которых начинается выделение защитных антител, сводится к тому, что микробы вскоре после их введения в организм животного пожираются фагоцитами и вслед за тем переносятся главным образом в селезенку, но отчасти и в другие фагоцитарные органы. У животных, лишенных селезенки, фагоциты, нагруженные микробами, проникают в другие фагоцитарные очаги (лимфатические железы, костный мозг и т. п.). Поэтому очень вероятно, что не постоянные элементы этих органов, а проникшие в них лейкоциты (большей частью микрофаги) образуют эти защитные вещества.

Легко можно показать, что фиксаторы действительно представляют собой выделения фагоцитов. Лучшим аргументом в пользу этого утверждения служат опыты Пфейффера и Маркса. Эти исследователи установили, что экстракты селезенки у кроликов, иммунизированных против холеры, превращают холерных вибрионов в зернышки в то время, когда кровяная сыворотка еще не в состоянии вызвать пфейфферовский феномен. Но так как образование этих шариков является лучшим признаком присутствия специфического фиксатора, то несомненно, что он образуется именно в селезенке и притом, что весьма вероятно,— из проникших туда лейкоцитов.

Целый ряд точно установленных фактов ведет нас к следующему взгляду на роль фагоцитов при приобретенном против микробов иммунитете. Эти чувствительные элементы с подвижной протоплазмой с большой быстротой направляются в те места, где микробы тем или другим путем проникли в организм. Они захватывают микробов и в значительном большинстве случаев переваривают их внутриклеточно; в этом процессе участвуют два энзима: микроцитаза, переваривающий фермент, и фиксатор, подготовляющий каким-то образом это переваривание. Из этих двух ферментов микроцитаза обнаруживает более постоянные свойства, поскольку она теснее связана с телом фагоцита и ее количество подвержено незначительным изменениям. Борде впервые показал, что количество алексинов в сыворотках крови у нормальных животных и у иммуни-

* Salimbeni. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1909, N 23, стр. 558.

зированных против холерных вибрионов приблизительно одинаково. Наоборот, фиксаторы отличаются легкостью, с какой они покидают образовавшие их фагоциты и переходят в соки тела, а также способностью образовываться в больших количествах у иммунизированных животных. В то время как в сыворотке крови нормальных животных удается лишь в отдельных случаях обнаружить фиксаторы с ясно выраженным действием на микробов, ничего не может быть легче нахождения их в жидкостях тела животных, предохраненных прививкой.

Нетрудно понять, что клеточная деятельность при приобретенном иммунитете бывает повышенной. Она проявляется в большей реактивности тех элементов, которые играют главную роль в борьбе против микробов. При инфекционных болезнях в случае приобретенного иммунитета фагоциты, вместо того чтобы спасаться от микробов, приближаются к ним и быстро убивают их, вырабатывая большое количество фиксаторов, которые подготовляют почву для умерщвления бактерий.

Все приведенные здесь результаты были получены на основании рассмотрения двух крайних примеров приобретенного иммунитета. С одной стороны,— это иммунитет, выработанный против бацилл сибирской язвы, с другой — иммунитет против холерных вибрионов. Первый отличается недостатком свободных фиксаторов, второй, наоборот, характеризуется излишком их. Значительное большинство других примеров приобретенного иммунитета можно поместить между обоими крайними. Механизм иммунитета против одних бактерий, как, например, против стрептококков, свиной рожи и бацилл синего гноя, более сходен с иммунитетом против сибирской язвы; механизм иммунитета против некоторых других микробов, как, например, против тифа, приближается к механизму иммунитета против холерных вибрионов. Нет нужды входить здесь в подробности. Но мы должны подчеркнуть, что типический феномен Пфейффера наблюдается только при холере и с некоторыми дру-

гими аналогичными вибрионами. Даже в этой группе есть представители, несколько отличающиеся в этом отношении от остальных. Так, например, вибрионы Гамалеи лишь в незначительном количестве превращаются в шарики или даже совсем не подвергаются превращению. При тифе и B. coli это превращение также неполное; у всех исследованных в этом направлении бацилл такое превращение, наоборот, более или менее полностью отсутствует. Фагоцитоз, напротив, можно установить во всех случаях, даже в тех, где ярче всего выражен феномен Пфейффера. Когда брюшная жидкость привитых животных обнаруживает только свободные шарики, нужно лишь пожертвовать животным и исследовать стенки брюшины, чтобы, следуя указаниям Макса Грубера* и Кантакузена**, тотчас же заметить сильный фагоцитоз.

Несколько раз делались попытки показать, что реакция фагоцитоза возможна только тогда, когда патогенные микробы предварительно собираются в комочки, агглютинируясь чисто гуморальными влияниями, или же, по крайней мере, когда бывает нарушена их подвижность. Нельзя отрицать, что в жидкостях животных, приобревших иммунитет против бактерий, как правило, встречаются такие агглютинины. Макс Грубер даже полагал, что эти вещества представляют собой не что иное, как иммунизирующие вещества или фиксаторы, действие которых является необходимой предпосылкой для деятельности бактерицидных веществ (алексина). Не требуется долее останавливаться здесь на этой теме, тем более что она будет подробно разбираться в другой части этой книги[139]; мы удовлетворимся лишь замечанием, что агглютинация микробов при приобретенном иммунитете играет второстепенную роль. Более десяти лет тому назад мы уж представили доказательство наличия случаев, при которых у иммунизированных животных не наблюдается агглютинации соответствующих возбудителей инфекции

* Max Gruber. Münchner med. Wochenschr., 1896, стр. 267 и 310.
** [См. сноску *** на стр 601.— *Ред.*]

и, несмотря на это, соки тела оказывают ярко выраженное предупредительное действие. В настоящее время, конечно, всеми принято, что агглютинины и фиксаторы представляют собой две различные группы веществ, как это еще недавно было установлено А. Вассерманом для *Bacillus pyocyaneus*.

Возможно, что лишенные подвижности и скопившиеся в кучки бактерии легче захватываются фагоцитами, однако это обстоятельство не является необходимой предпосылкой для пожирания и переваривания микробов внутри клеток. Следует подчеркнуть также, что в некоторых случаях, как, например, при иммунизировании лошадей против холеры, экссудативная жидкость бывает способна агглютинировать бактерии только в том случае, если она перед этим находилась вне организма под действием кислорода. Этот факт установлен Салимбени* с полной достоверностью.

Далее считалось, что при приобретенном иммунитете фагоцитоз делается возможным лишь после предварительного обезвреживания токсинов. После открытия антитоксической способности кровяной сыворотки иммунизированных животных Берингом и Китазато стало казаться очень вероятным, что патогенные бактерии в теле животного сперва лишаются токсинов. Утратив свое главное оружие, эти микробы уступают натиску фагоцитов. Целый ряд точно установленных фактов показал, однако, что эта гипотеза неверна. Органические соки тех животных, у которых выработан прочный иммунитет против инфекции, отличаются отсутствием какой-либо антитоксической силы, как я установил в отношении коккобацилл пневмоэнтерита свиней**. С этим фактом вполне согласуется другой, заключающийся в том, что животные, иммунизированные против живых бактерий, обнаруживают большую восприимчивость к соответствующим токсинам. Впервые этот парадоксальный

---

* [См. сноску ** на стр. 601.— *Ред.*]

** Metschnikoff. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1892, N 6, стр. 289.

факт установили Шаррен и Гамалея*, но особенно исчерпывающе это было подтверждено основательными и точными исследованиями Р. Пфейффера.

Таким образом, следует признать, что иммунитет, приобретенный против живых бактерий, основан вовсе не на антитоксических свойствах жидкостей тела.

Единственное явление, которое при иммунитете такого рода встречается постоянно,— это усиленный фагоцитоз, что подтверждается целым рядом твердо установленных фактов. Какой бы мы ни взяли вид бактерий, против которого можно сделать прививку, фагоцитоз не будет отсутствовать ни в одном случае. Даже у животных, иммунизированных против микробов животного происхождения, например, в случае приобретенного иммунитета против трипанозомы, эти жгутиковые инфузории поедаются фагоцитами, как мы это узнаем из сообщений Лаверана и Мениля**.

Никто уже больше не оспаривает того, что при приобретенном иммунитете против микробов повышается способность клеточных реакций. Живые клеточные элементы под влиянием защитных прививок приобретают способность функционировать очень энергично. Вряд ли кто-нибудь сомневается в том, что и здесь действуют именно фагоциты. Тот факт, что даже фиксаторы, циркулирующие в жидкостях тела, представляют собой продукт выделения фагоцитирующих органов, дал новое доказательство в пользу этого воззрения. Теперь желательно было узнать, заметно ли повышается при приобретенном иммунитете против микробов не только экскреторная, но и фагоцитарная роль живых клеток. Дени и Лёклэ*** пытались решить этот трудный и сложный вопрос в отрицательном смысле при помощи опытов на животных, иммунизированных против

---

* Charrin et Gamaleïa. Comptes rendus de la Soc. Biol., 1890, стр. 294.

** [См. сноску * на стр. 578.— *Ред.*]

*** Denys et Leclef. La Cellule, т. XI, 1895, стр. 177

стрептококков. Они наблюдали действие лейкоцитов этих животных вне организма и заметили при этом, что лейкоциты жадно пожирали стрептококков только в присутствии иммунной сыворотки. Как только их вносили в нормальную сыворотку крови, фагоцитоз совершенно прекращался.

Эти совершенно точно установленные факты составляют основу теории опсонинов, о чем мы упоминали в предыдущей главе. Нейфельд в нескольких своих работах применял эту теорию к явлениям приобретенного иммунитета. Он называет *бактериотропином* вещество, способствующее фагоцитозу, т. е. действующее, как опсонины в опытах Дени и Лёклэ. Но это вещество отличается от опсонинов Райта особенно тем, что оно значительно термостабильнее, а также тем, что легко проходит через фильтр. Опсонины не специфичны, а бактериотропины действуют только на определенные виды бактерий, так что наряду со стафилотропинами существуют пневмококкотропины, стрептококкотропины и т. д.

Несмотря на многочисленные исследования бактериотропинов, природа их до сих пор еще не определена. Однако, повидимому, по свидетельству нескольких ученых, тропины, подобно опсонинам, состоят из фиксаторов и цитаз; но тогда как опсонины содержат главным образом цитазы и лишь в незначительном количестве фиксатор, бактериотропины состоят из очень большого количества фиксаторов и очень незначительного количества цитаз. Это количественное различие объясняет и их различное отношение к нагреванию и все их остальные отличительные признаки[140].

По поводу всех этих исследований, произведенных in vitro, можно возразить, что фагоцитоз при искусственных условиях, вне организма, настолько разнообразен, что из подобных наблюдений невозможно сделать никаких общеобязательных выводов. Гораздо достовернее наблюдения на живом организме. Мы имеем достаточно таких примеров, когда у иммунизированных животных не обнаруживается никакого защитного действия со стороны их жидкостей (или же очень слабое), тогда как фагоцитоз у них явно очень повышен.

Чтобы точнее ознакомиться с этим важным вопросом, лучше всего иметь в виду те случаи выработанного иммунитета, которые следуют не за введением специфических микробов или их

продуктов, а за введением безразличных жидкостей, как бульон, раствор поваренной соли и т. п.

Клейн* первый показал, что можно предохранить морских свинок от холерного перитонита прививкой не только холерных вибрионов, но и любых микробов. Исаев** после этого принялся за решение данного вопроса под руководством Пфейффера. Он смог не только подтвердить выводы Клейна, но и добавить к ним еще несколько важных фактов. Если за сутки до инфицирования холерными вибрионами впрыснуть морским свинкам туберкулин, это даст им защиту от холеры на несколько дней. Подобное же, хотя несколько более слабое предупредительное действие достигается введением раствора нуклеина (2 %), нормальной человеческой сыворотки, бульона, мочи и физиологического раствора.

Невозможно предположить, чтобы эти жидкости могли оказывать какое-нибудь вредное влияние на бактерий. Наоборот, бульон даже представляет собой очень хорошую питательную среду для этих микробов. Антитоксическое действие здесь также должно быть исключено. Защитное действие названных сывороток основывается скорее всего на усилении фагоцитоза. Предупредительные инъекции вызывают очень бурное внедрение лейкоцитов в брюшную полость, причем как раз микрофаги с полиморфными ядрами играют в этом главную роль. Как только эти клетки приходят в соприкосновение с введенными бактериями, последние жадно захватываются и перевариваются внутри клеток. Исаев установил, что при этом «быстрота процесса уничтожения вибрионов в организме чрезвычайно велика. Тотчас же вслед за инъекцией наблюдается ярко выраженный фагоцитоз. Количество микробов огромно, как и количество лейкоцитов. Последние переполнены бациллами».

Несомненно, все эти случаи приобретенного иммунитета являются исключительно результатом деятельности фагоцитов,

---

* Klein. Zbl. f. Bakteriol., т. XIII, 1893, стр. 426.

** Issaeff. Zeitschr. f. Hygiene, т. XVI, 1894, стр. 287

как это, впрочем, признано всеми. Выводы Исаева также были несколько раз подтверждены и распространены на других бактерий. Так, например, Функ* наблюдал эти же явления после введения тифозных бацилл в брюшную полость морских свинок, обработанных различными жидкостями. Борде** наблюдал эти явления при стрептококковой инфекции, а я при впрыскивании бацилл чумы.

Не сомневаясь в фагоцитарной причине этого рода сопротивляемости организма, Пфейффер предполагает, что в этих случаях дело идет не о настоящем иммунитете, а о явлениях резистентности. Терминология, конечно, не имеет здесь принципиального значения. Но несомненной истиной является то, что организм, по существу восприимчивый, может быть предохранен от смертельной болезни повышенной деятельностью фагоцитов.

Среди жидкостей, оказывающих такое действие, выдающуюся роль играют нормальные сыворотки. Каждая нормальная сыворотка обладает более или менее ярко выраженным защитным действием, только оно не специфично, и требуются всегда значительные количества жидкости (0,5—1 см^3), чтобы его обнаружить. Специфические сыворотки, наоборот, оказывают сильное предупредительное действие, когда вводятся в организм уже в очень небольших количествах. При этом можно наблюдать в организме совершенно одинаковые явления. Такие сыворотки действуют также весьма стимулирующе на реакцию фагоцитоза; но наряду с этим они оказывают непосредственное влияние на патогенных бактерий, которые, будучи нагружены фиксаторами (или амбоцепторами), в большинстве случаев агглютинируются при этом в комочки. Такие микробы могут иногда сохранять полную подвижность, а также и нормально размножаться. Они сохраняют также и первоначальную вирулентность. Несмотря на это, их пожирают и переваривают лейко-

---

* Funk. La sérothérapie de la fièvre typhoïde, 1896.

** Bordet. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1897, N 11, стр. 147.

циты. Некоторые специфические сыворотки также более или менее бактерицидны, и при этом цитазы (алексины или комплементы) оказывают смертельное действие на микробов. Но и в этих случаях фагоциты играют значительную роль, что ясно видно из исследований действия наркоза. Кантакузен вводил морским свинкам, обработанным предварительно не смертельной дозой настойки опиума, холерных вибрионов и специфическую антибактериальную сыворотку. Под влиянием последней вибрионы в течение короткого времени превращались в зерна и многие из них погибали. Затем вследствие замедления действия лейкоцитов, вызванного наркотизирующим влиянием опиума, холерные вибрионы получали преобладание: они избегали фагоцитоза, размножались в жидкости брюшной полости и причиняли смерть морским свинкам. Подобные этому результаты получил и Георгиевский* в отношении бацилл синего гноя. Обработанные опиумом морские свинки регулярно погибали, несмотря на впрыскивание им специфической сыворотки, которой было вполне достаточно для предохранения нормальных животных этого же вида от инфекции палочкой синего гноя.

С этими результатами совпадают данные новейших исследований, касающиеся отсутствия гуморальных изменений при иммунизировании против некоторых инфекционных болезней. Так, например, Цитрон** нашел, что при предохранительной прививке кроликам *Bacillus suipesticus* приобретаемый иммунитет носит *клеточный* характер, т. е. что причина сопротивляемости организма заключается не в свойствах сыворотки крови. Шукевичу*** удалось подтвердить этот результат, причем он нашел, что иммунитет кроликов против названной бациллы «не зависит от силы защитного действия сыворотки крови» (стр. 747).

Представители гуморальных теорий искусственного иммунитета считали раньше, что он основывается на развитии бактери-

* Georgiewsky. Там же. 1899, № 13, стр. 298.
** Citron. Zeitschr. f. Hygiene, т. LIII.
*** Choukewitsch. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1910, N 24, стр. 728.

цидной способности кровяной сыворотки, но затем это мнение постепенно было оставлено. Некоторое время стремились приписывать большое значение агглютинирующей силе жидкостей тела; затем наступила очередь защитного действия антител, т. е. фиксаторов, или амбоцепторов. И в заключение приобретенный иммунитет свели к развитию бактериотропинов, т. е. веществ, действующих на бактерий лишь в смысле облегчения захватывания их фагоцитами.

Итак, после целого ряда исследований пришлось установить, что фагоцитоз играет значительную роль не только в естественном, но и в искусственном иммунитете.

При таком положении вещей звучало бы крайне парадоксально утверждение, что лейкоциты не испытывают никаких изменений при выработке иммунитета, как полагали Дени и его последователи.

Уже те факты, что при искусственном иммунитете количество фиксаторов в очень многих случаях значительно повышается и что антитела — фагоцитарного происхождения, указывают на значительное функциональное изменение лейкоцитов. Петерсон* и после него Салимбени** вызывали энергичный фагоцитоз введением в брюшную полость нормальных морских свинок лейкоцитов, полученных из организмов животных того же самого вида, но с предохранительной прививкой против вибриона Мечникова.

Петерсон за время своих исследований выработал даже новый метод искусственной предохранительной прививки промытых лейкоцитов.

Величайшее значение фагоцитоза выясняется не только при ближайшем изучении вырабатываемого против бактерий иммунитета, но и при подробном исследовании искусственной устойчивости организма в отношении ядов. Лучшим примером этого может служить иммунитет против трехсернистого мышь-

* [См. сноску ** на стр. 586.— *Ред.*]
** [См. сноску * на стр. 611.— *Ред.*]

яка, который Безредка* вызывал у морских свинок. Введение оранжевых кристаллов этой трудно растворимой соли в брюшную полость морских свинок вызывает бурный лейкоцитоз. Макрофаги брюшной полости набрасываются на частицы мышьяка, растворяют их в себе, и затем мышьяк выделяется из организма. Если ввести большие количества этой соли, то фагоцитоз оказывается недостаточным и морские свинки неизбежно погибают. Чтобы воспрепятствовать этому фатальному исходу, достаточно предварительно обработать соответствующим образом морских свинок с целью увеличить количество макрофагов в брюшной полости. При таких условиях животные легко переносят обычно смертельные для них дозы трехсернистого мышьяка, причем кристаллы его захватываются и обезвреживаются фагоцитами. Что действительно фагоциты играют здесь главную роль, ясно из того факта, что обычно несмертельная доза трехсернистого мышьяка вызывает смерть морских свинок, если предохранить кристаллы от фагоцитов при помощи маленьких трубчатых мешочков.

Некоторые факты доказывают также обезвреживающую роль фагоцитов в отношении токсинов бактериального происхождения. Безредка установил, что лейкоциты могут парализовать действие умерщвленных бацилл тифа, содержащих в себе ядовитый эндотоксин. Байль и Вейль** получили аналогичные результаты, исследуя смертельно действующие яды стафилококков. Инъицируя этот токсин одновременно с промытыми лейкоцитами, можно сохранить подопытных животных живыми, тогда как контрольные животные, которым вводится яд без лейкоцитов, регулярно погибают.

Приведенные примеры показывают, как фагоцитоз в собственном смысле слова, т. е. захватывание твердых тел, постепенно переходит в поглощение жидких веществ.

---

* A. Besredka. Ann. de l'Inst. Pasteur, N 13, стр. 42; он же. Там же, 1905, № 19, стр. 477.

** Bail u. Weil. Wiener klin. Wochenschr., 1906, стр. 839.

VI. ФАГОЦИТОЗ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ И ПРИ ВЫЗДОРОВЛЕНИИ ОТ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

В каждом случае иммунитета, как естественного, так и приобретенного (естественно или искусственно), организм отвечает на введение патогенных микробов более или менее ярко выраженной воспалительной реакцией. В большинстве случаев гиперемия сосудов бывает при этом слабо выражена, а диапедез белых кровяных телец выступает, наоборот, на передний план. Чем сильнее иммунитет, тем слабее проявляются общие воспалительные явления и тем легче и быстрее выходят лейкоциты.

На основании всей совокупности процессов, связанных с иммунитетом, легко можно сделать вывод, что воспаление является важнейшим проявлением иммунитета организма.

Даже при современном состоянии наших знаний не подлежит сомнению тот факт, что воспаление представляет собой полезный для нашего организма процесс. Этот взгляд завоевывал себе признание очень медленно, но теперь, несмотря на все еще раздающиеся против него возражения, большинство патологов несомненно считает его справедливым.

Старинные воззрения, по которым воспаление рассматривалось как нарушение питания тканей, не могут больше считаться правильными. В последнее время некоторые авторы пытались дать воспалению научное определение, не затрагивавшее, однако, самой сути этого процесса. Так, например, Любарш* обозначает воспаление как «комбинацию тканевых изменений с патологическими экссудатами жидкостей и клеток и пышным разрастанием клеток, поскольку это проявляется в виде самостоятельного заболевания». Это определение охватывает только чисто внешнюю картину воспалительных процессов без доста-

* Lubarsch. Deutsche med. Wochenschr., 1898, стр. 501, 523, 539.

точного проникновения в их причины и течение. В общем обзоре развития учения о воспалении в девятнадцатом веке Понфик* предложил другое определение, страдающее теми же самыми недостатками. По его взгляду, воспаление — это «расстройство, вызываемое каким-нибудь нарушением равновесия тканей, начиная с изменения в стенках сосудов и выпотевания как жидких, так и форменных элементов крови, сопровождаемое регулярно формативными, но часто дегенеративными изменениями в клетках и в основной ткани».

По первоначальному определению Корниля и Ранвье, воспаление состоит в «ряде процессов в тканях и органах, аналогичных тем, которые могут быть искусственно воспроизведены в этих же частях организма при помощи раздражений физических, химических или вызываемых паразитами». К этому очень неточному определению в последнее время Корниль** добавил следующее: «Воспаление — это вид реакции и обороны клеток против физических, химических и паразитарных раздражений».

Нам кажется, что было бы много лучше вместо изображения внешних явлений прямо подойти к основной причине воспалительных процессов. Ведь было твердо установлено, что необходимым следствием введения разнообразнейших раздражителей в кровь или ткани бывает воспалительная реакция. Последняя сопровождается в огромном большинстве случаев обильной миграцией фагоцитов. Когда воспалительное раздражение носит асептический характер и состоит из свойственных организму элементов, то главный процесс реакции заключается в пожирании клеток фагоцитами. Наоборот, когда воспаление вызывается чуждыми телу элементами, как микробы или более крупные паразиты, то оно (воспаление) становится септическим и также состоит главным образом в пожирании извне приходящих возбудителей воспаления.

---

* Ponfick. Berliner klin. Wochenschr., 1900, стр. 225, 258, 276.

** Cornil в книге: Cornil et Ranvier. Manuel d'histologie pathologique, 3 изд., т. I, 1901, стр. 117.

Фагоцитарная теория лучше всего объясняет совокупность воспалительных явлений и дает наиболее простое и всеобщее истолкование. Как только какое-нибудь раздражение действует на подвижные фагоциты, они сейчас же скопляются в соответствующем месте для захватывания и поглощения этих вызывающих раздражение тел. У низших животных, как, например, личинки морских звезд и т. п., не имеющих ни кровеносных сосудов, ни нервной системы, подвижные соединительнотканные клетки просто набрасываются на эти инородные тела, которые они обволакивают со всех сторон, пожирают и, по возможности, переваривают. В этом процессе мы с полным правом можем усматривать первое проявление воспалительной реакции. Скопление фагоцитов вокруг тела, вызывающего раздражение, составляет самое ядро проблемы воспаления. У высоко организованных животных, особенно у позвоночных, кровеносные сосуды которых образуют замкнутую систему, воспалительная реакция уже много сложнее. В то время как у личинок морских звезд подвижные фагоциты могут прямо выполнять свою функцию, у позвоночных животных этому должно способствовать регулируемое нервной системой расширение сосудов. При этом стимул воспаления должен действовать не только на восприимчивость лейкоцитов, но и на нервные элементы и на сосудистый эндотелий. При этих условиях реакция данного организма осуществляется таким образом, что лейкоциты энергичным движением покидают просвет сосудов, а также жидкие составные части крови, и переходят к месту возникновения воспаления.

В значительном большинстве случаев воспаление бывает экссудативным в том смысле, что происходит диапедез большего или меньшего количества подвижных клеток. Не только при гнойных, катарральных и фибринозных воспалениях экссудаты содержат массы лейкоцитов, но даже при серозном процессе почти всегда количество появляющихся фагоцитов очень велико.

Случаи, когда воспалительные транссудаты не содержат лейкоцитов или содержат очень малое число их, должны рассматриваться как исключение. Они встречаются или тогда, когда

причина воспаления очень незначительна, или же, при противоположной крайности, когда раздражение чрезвычайно резкое, как это бывает при острых септических процессах. Такие исключения были использованы для попыток опровергнуть фагоцитарную теорию воспаления. Но при этом не учитывалось, что даже в этих случаях происходит реакция клеток сосудистого эндотелия, также относящихся к обширной категории фагоцитов. Когда при воспалении дело касается экссудатов без клеточных элементов, то это обусловливается или отсутствием чувствительности у лейкоцитов, или же отрицательной чувствительностью этих клеток. Но такие случаи никак не могут опровергнуть выводов, полученных путем сравнительно-патологического исследования и состоящих в том, что при типичном воспалении действительно происходит фагоцитарная реакция, вызываемая причиной воспаления.

Собственно воспаление можно, следовательно, рассматривать как процесс, посредством которого организм освобождается от причины воспаления, причем главную роль играет фагоцитоз. При благоприятных условиях присоединяются еще восстановительные процессы, которые часто даже смешивают с воспалением, хотя они представляют собой особую группу явлений.

Пато-гистологи много занимались вопросом, в состоянии ли лейкоциты, попавшие в экссудаты, превращаться в постоянные тканевые элементы. Вскоре после того как Конгеймом была окончательно установлена миграция лейкоцитов, всеобщее признание получил взгляд, что эти клетки в конце концов превращаются в соединительную ткань. Позже последовала реакция против этого воззрения и распространилось мнение, что лейкоциты ни при каких условиях не могут становиться неподвижными тканевыми элементами. На Интернациональном медицинском съезде патологов в Берлине в 1890 г. было почти единогласно заявлено, что такой процесс в действительности никогда не может иметь места. В течение некоторого времени мнение, что лейкоциты могут превращаться в клетки

соединительной ткани, отстаивалось только И. Арнольдом* и мною**.

Но решение берлинского съезда не могло считаться окончательным. В последнее время все больше и больше раздается голосов в пользу того, что известные элементы воспалительных экссудатов, ничем не отличающиеся от одноядерных лейкоцитов, все же принимают участие в образовании соединительной ткани. Так, например, в этом направлении высказался Ф. Маршан*** в известной монографии о процессе лечения ран. Его мнение было подтверждено работой Максимова****, выполненной под руководством Циглера. Под названием «полибласт» этот автор подразумевает одноядерные фагоциты, проникающие из крови в экссудаты, т. е. имеет в виду настоящие лейкоциты. «После попадания в рубцовую ткань часть их может настолько измениться, что они становятся совершенно сходными с фибробластами и не могут уже больше быть отличимы от них» (стр. 248). «Полибласты,— продолжает Максимов,— могут превращаться в неподвижные (фиксированные) клетки... в том случае, когда они остаются заключенными в молодой (свежевыросшей) ткани, окруженные фибробластами» (стр. 249). Другими словами, некоторые иммигрировавшие лейкоциты могут сделаться соединительнотканными клетками, как мы это давно установили на личинках лягушек[141]. Что микрофаги, т. е. полинуклеарные лейкоциты, напротив, никогда не превращаются в неподвижные элементы, несомненно установлено единогласно и окончательно.

Бывают воспаления, вызываемые не микробами, а исключительно растворенными веществами. В таких случаях настоящего фагоцитоза в собственном смысле слова не бывает. Но все же, несмотря на это, данное явление очень сходно с теми, которые происходят после проникновения в организм микробов. Но только фагоциты реагируют при этом не на твердые тела, а

---

* J. Arnold. Virchow's Archiv, т. CXXXII, 1893, стр. 133.

** [См. сноску * на стр. 575.— *Ред.*]

*** F. Marchand. Der Prozess der Wundheilung, Stuttgart, 1901.

**** Maximow. Ziegler's Beitr. z. path. Anat., 5 доп. вып., 1902.

поглощают жидкости. По существу процесс воспаления в обоих случаях одинаков.

Можно как угодно судить о воспалении, но никогда не удастся опровергнуть того положения, что при естественном и при приобретенном иммунитете воспалительная реакция всегда выражается в экссудате. При этом на место, куда проникли микробы, направляется множество лейкоцитов, чтобы выполнить свою фагоцитарную роль. Часто видят в этом телеологическое приспособление и считают, что это противоречит природе вещей. Но ведь целесообразность воспалительной реакции может здесь пониматься совершенно таким же образом, как и у любого органа. Фагоциты покидают стенки сосудов и скопляются вокруг возбудителя воспаления с целью его разрушения, аналогично тому как пищеварительные железы выделяют свои соки с целью переваривания пищи. В обоих случаях целесообразная организация выработалась благодаря эволюционному процессу и сохранилась продолжительно потому, что оказалась полезной в борьбе за существование. Это объяснение целесообразности совершенно механическое и отнюдь не должно истолковываться в телеологическом смысле.

В качестве полезного приспособления в теле животного воспаление играет не только большую роль при иммунитете, но и при выздоровлении от болезней. Однако в то время как в первом случае диапедез происходит с такой быстротой и легкостью, что остальные симптомы воспаления совершенно отступают на задний план, явления выздоровления принимают совсем другой вид. Миграция лейкоцитов при этом более или менее замедлена, и в противоположность этому выступают на передний план другие признаки воспаления, как жар, гиперемия и выделение жидких веществ. Общим правилом является то, что в начале инфекционных заболеваний воспалительные экссудаты бывают менее обильны, чем в позднейшие стадии. Это замедление реакции со стороны фагоцитов сопровождается беспрепятственным размножением возбудителей болезней и активным проявлением их патогенного действия. Процессы при иммунитете,

хотя и сопровождаются воспалением, едва ли могут рассматриваться как болезненные нарушения, но в тех случаях, когда проникшие в тело микробы не тотчас пожираются, дело доходит до настоящей болезни. Даже в случаях, когда нормальные функции органов значительно нарушаются без участия микробов, болезнь может быть более или менее выраженной. Так бывает при травмах. Раны, излечивающиеся естественным путем, вызывают воспаления в различной степени. В то время, когда края ран склеиваются фибрином, соседние сосуды расширяются, и лейкоциты занимают характерное краевое положение. Число микрофагов все увеличивается и значительное количество их покидает стенки сосудов, скопляясь вокруг ран. Макрофаги вскоре присоединяются к ним, и начинается значительный фагоцитоз. Пожираются фагоцитами не только остатки тканей, но также почти всегда и микробы, попавшие в рану.

Раньше думали, что первичное заживление ран может происходить в том случае, если рана остается совершенно асептической. Однако позднее обнаружили, что бактерии почти всегда попадают в рану, и, несмотря на это, все же возможно залечивание благодаря prima intentio. Это следует рассматривать как результат действия фагоцитов, которые (именно многочисленные микрофаги) пожирают микробов и их споры и препятствуют их патогенному действию. Так, мы видим, что не только кожные раны, которые содержат мало бактерий, но и ранения ротовой полости и заднепроходного отверстия, имеющих богатую микробную флору, легко излечиваются первично. Очень вероятно, что многие из этих микробов своими выделениями оказывают положительное химиотаксическое действие на лейкоциты и привлекают большое количество этих пожирающих клеток*. Этим можно объяснить то, что, когда собаки, облизывая раны, смачивают их слюной, богатой бактериями, эти раны быстро и гладко заживают[142].

---

* Hugen-Schmidt. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1896, N 10, стр. 545.

Если же фагоциты, постоянно имеющиеся в ране, недостаточно борются против микробов, то это ведет к раневой инфекции и залечивание может происходить только вторичным путем. Бактерии при этом размножаются в количестве, достаточном, чтобы выделять токсические продукты. Местное воспаление значительно усиливается; дело доходит до лихорадочной реакции и до различных симптомов общего заболевания организма. Если организм излечивается, то можно быть уверенным, что при этом выдающуюся роль играют фагоциты.

Как известно, первое место среди возбудителей раневых инфекций занимают стафилококки и стрептококки. Оба эти рода бактерий очень часто наблюдаются внутри лейкоцитов. В гное ран или абсцессов многие белые кровяные тельца часто целиком набиты этими микробами. В общем можно установить правило, что чем сильнее заболевший организм реагирует по отношению к бактериям, тем сильнее и его фагоцитарная функция,

Рибберт* в специальной монографии подробно описал процессы излечения после стафилококковой инфекции. Он указывает при этом на важное значение фагоцитов. Для него несомненно, что клетки захватывают микроорганизмы и уничтожают их внутри себя. Но Рибберт считает также, что «обволакивание бактерий многочисленными клетками и без фагоцитоза может быть вредным для бактерий» (стр. 93), что можно рассматривать как модификацию обычного внутриклеточного поглощения бактерий. Часто исследователи утверждали, что при более крупных чужеродных телах фагоциты окружают их целым слоем, причем они могут или соединяться при этом в гигантские клетки, или оставаться изолированными. Но в основе процесс всегда тот же самый.

Рибберт заключает свои исследования такими словами: «излечение происходит благодаря деятельности клеточных элементов, и именно благодаря общему фагоцитозу; особенно же

---

* Ribbert. Die path. Anat. u. Heilung d. durch die Staphyloc. pyog. aur. hervor gerufenen Erkrankungen, Bonn, 1891.

ясно это видно на местных воспалительных процессах, в которых равным образом играют роль и фагоцитоз и скопление клеток с различными функциями» (стр. 99).

Для излечения стрептококковых заболеваний это правило тоже действительно. Уже Фелейзен* установил ряд фактов, указывающих на ярко выраженный антагонизм между стрептококками и лейкоцитами. Исследуя кожные срезы при роже, он нашел, что на местах, не затронутых воспалением, имеются свободные стрептококки. Вторая зона, которая соответствует микроскопически различимой границе покраснения, «характеризуется началом воспалительной реакции ткани, выражающейся в том, что между культурами кокков и их ближайшим окружением появляются многочисленные блуждающие клетки, которые частью поглощают кокков и вытесняют их все больше и больше. В третьей зоне кокки совершенно исчезли, имеется только значительный мелкоклеточный инфильтрат, воспалительная реакция достигла здесь своей высшей точки» (стр. 395).

Мои собственные исследования** вполне подтвердили данные Фелейзена. При лечении рожи появившиеся фагоциты играют выдающуюся роль. В начале болезни стрептококки лежат почти совершенно свободно, в дальнейших стадиях они захватываются лейкоцитами и уничтожаются ими. При более детальном исследовании срезов рожистой ткани замечается, что на гангренозных участках имеется лишь малое количество лейкоцитов, которые проявляют притом ясную картину отмирания. Свободные стрептококки, частично сгруппированные в цепи, лежат в большом количестве (рис. 4). В тех частях кожи, где рожа излечивается, количество свободных кокков очень невелико, тогда как количество кокков внутри фагоцитов очень значительно. Замечательно то, что среди этих клеток особенно выдающуюся роль играют одноядерные макрофаги (рис. 5).

---

* Fehleisen. Deutsche Zeitschr. f. Chir., т. XVI, 1882, стр. 395, 496.

** Metschnikoff. Virchow's Archiv, т. CVII, 1887, стр. 209.

Исследование заболеваний, вызванных стрептококками, так же как и опыты получения антистрептококковых сывороток, показали, что предохранительные вещества в жидкостях тела обнаружить нелегко. Как обстоит дело при роже, еще недостаточно известно; было бы очень интересно исследовать гуморальные свойства крови индивидуумов, излечившихся от рожи, тем более что возможности к этому имеются нередко.

То, что обильный фагоцитоз при излечении рожи не представляет собой нечто исключительное, можно утверждать и теперь. При многих инфекционных заболеваниях внутриклеточное появление бактерий служит благоприятным симптомом. Так, при исследовании мокроты в период излечения пневмонии замечают более сильный фагоцитоз, чем в начале заболевания. Недавно я имел случай исследовать перитонит, вызванный перфорацией червеобразного отростка. Вначале многочисленные бактерии лежали только вне фагоцитов. Но со временем, когда количество лейкоцитов в экссудате брюшной полости возросло, фагоцитоз стал гораздо значительнее (рис. 6). Все бактерии в конце концов были поглощены и разрушены внутри клеток (рис. 7), в связи с чем перитонит перешел в стадию выздоровления.

Но не только при излечении местных заболеваний, при которых воспалительная реакция вызывает большое скопление лейкоцитов и следующий за ним фагоцитоз, но и при излечении септических инфекций роль фагоцитов очень велика. Как пример я могу привести возвратный тиф. Эта удивительная болезнь кончается в огромном большинстве случаев самопроизвольным выздоровлением, причем спириллы через очень короткое время исчезают из крови. Так как у человека при этом не могли обнаружить фагоцитоз, то некоторое время картину, наблюдающуюся при возвратном тифе, считали сильным возражением против фагоцитарной теории. Только исследование процессов лечения на обезьянах помогло разрушить это противоречие. Обезьяны и грызуны, как известно, единственные животные, восприимчивые к спириллам возвратного тифа. Картина болезни

отличается у них лишь тем, что почти никогда не бывает рецидивов. Первый приступ болезни, продолжающийся несколько дней, ведет к кризису, за которым следует окончательное выздоровление. С повышением температуры, которое непосредственно предшествует самому кризису, спириллы исчезают с чрезвычайной быстротой. После того как мы* убили целый ряд обезьян в различных стадиях болезни и выздоровления, мы могли без труда обнаружить, что исчезновение спирилл вызвано фагоцитами с полиморфными ядрами, или микрофагами.

Во время приступа наибольшее количество спирилл свободно передвигается по кровяной жидкости; лишь немногие из них захватываются микрофагами крови. Несколько более сильный фагоцитоз со стороны той же категории лейкоцитов наблюдается в селезенке. Только в стадии, предшествующей температурному кризису, захват спирилл фагоцитами становится очень значительным. Одна из убитых в этот период обезьян, не обнаружившая уже в крови спирилл, имела в селезенке большое количество микрофагов, содержащих спирилл. Эти спириллы были частью нормального вида, частью обнаруживали уже явные признаки дегенерации. Так как эмульсия селезенки этой обезьяны способна была вызвать у другой обезьяны типичную болезнь, то надо было признать, что спириллы, находившиеся вне клеток, частично были еще живыми и вполне вирулентными. На позднейших стадиях естественного излечения я мог найти еще некоторое количество спирилл внутри микрофагов селезенки, но большинство из них уже сильно пострадало.

Несомненно, что внеклеточное переваривание этих бактерий происходит с очень большой быстротой. Инъекция такого материала здоровым обезьянам также остается без результата, что указывает на внутриклеточное уничтожение захваченных микрофагами спирилл.

Разрушение спирилл возвратного тифа внутри фагоцитов может быть, таким образом, легко показано, но никогда не

* Metschnikoff. Virchow's Archiv, т. CIX, 1887, стр. 176.

удается констатировать умирания этих бактерий в плазме крови. Несколько раз на последних стадиях болезни наблюдалось скопление спирилл в комочки, но спириллы были в это время еще подвижные, следовательно, живые. Мамуровский описал своеобразный вид спирилл на окрашенных препаратах, что он сам истолковал как явление умирания. При этом спириллы окрашивались не по всей длине, а оставляли свободные промежутки. Но этот феномен является искусственным и его можно вызвать произвольно, сильно подогревая препараты.

Прослеживая исчезновение спирилл из крови во время кризиса как у человека, так и у обезьяны, можно отметить большую их подвижность и отсутствие у них каких-либо морфологических изменений. Савченко и Мелких* не могли в своих исследованиях усмотреть никаких признаков умирания спирилл даже на последних стадиях пребывания их в крови. Таким образом, нельзя признать, что исчезновение этих бактерий в процессе излечения заключается в их растворении в жидкости крови. Спириллы, напротив, перевариваются внутри фагоцитов, а именно микрофагами селезенки; этот вывод был полностью подтвержден Судакевичем**, нашедшим этих микробов в лейкоцитах селезенки человека.

Но как можно согласовать упомянутые здесь подробно наблюдавшиеся факты с бактерицидным свойством крови в момент кризиса?

Габричевский*** настойчиво утверждал, что сыворотка крови лиц, заболевших возвратным тифом, оказывает значительно более сильное бактерицидное действие на спирилл in vitro, если она была взята во время кризиса или в начале апирексии, чем в период высокой температуры. Из этого много раз подтвержденного факта Габричевский сделал вывод, что естественное излечение при возвратном тифе преимущественно

---

* [См. сноску ** на стр. 575 .— *Ред.*]

** S u d a k e w i t s c h. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1891, N 5, стр. 545.

*** G a b r i t s c h e w s k y. Там же, 1896, № 10, стр. 630.

обусловливается уничтожением спирилл в плазме крови благодаря бактерицидной способности жидкой части крови живого организма. Если бы это утверждение было правильно, можно было бы наблюдать умерщвление и распад спирилл в свежих препаратах крови. Но противоположные этому результаты опытов показывают, что наблюдавшиеся Габрическим явления могут иметь место только после того, как кровь лишается своего фибрина вне организма. При этих условиях лейкоциты испытывают сильные повреждения и из них освобождаются как фибрин, так и цитазы. Быстрый распад спирилл в крови во время кризиса объясняется присутствием в ней специфического фиксатора (амбоцептора), который, фиксируясь на спириллах, подвергает этих микробов действию цитазы. Но так как у живого организма этот бактерицидный фермент не циркулирует свободно в плазме крови, а прочно связан с лейкоцитами, то ясно, что умерщвление спирилл при таких условиях невозможно. Иванов*, а после него и другие исследователи показали, что апиретическая кровь больных возвратным тифом обладает защитными свойствами. Савченко и Мелких допускают, что в такой крови присутствует специфический фиксатор.

За последнее время Левадити и Роше** провели важные исследования процесса выздоровления от африканского возвратного тифа. Эти исследователи установили, что у зараженных крыс кризис начинается обильным фагоцитозом. Только по прошествии 1—2 суток в кровяной сыворотке появляются антитела в форме фиксаторов (бактериолизин) и тропинов. На этом основании названные исследователи считают антитела не причиной, а следствием умерщвления спирохет во время кризиса.

Некоторые из этих микробов, которым удалось освободиться от фагоцитов, оказываются незатронутыми этими защитными, оздоровительными силами организма. Вследствие этого возмо-

* Iwanoff. Zur Frage über die künstliche Immunität beim Rückfallfieber. St. Petersburg, 1897 (russisch).

** Levaditi et Roché. Comptes rendus de la Soc. Biol., т. LXII, 1907, стр. 619, 815.

жен рецидив, который, однако, продолжается недолго, так как возобновившийся фагоцитоз побеждает и этих более резистентных спирохет.

По всем этим данным можно следующим образом истолковать процесс выздоровления при возвратном тифе. В период повышенной температуры микрофагами сначала захватывается лишь небольшое количество спирилл. Они перевариваются внутри клеток, после чего фагоциты выделяют из себя в плазму крови одно из действующих при этом веществ, а именно фиксатор. Вследствие его специфического сродства этот фиксатор соединяется со спириллами, остающимися при этом живыми, подвижными и способными к размножению. Однако в этом состоянии они легко захватываются микрофагами, активность которых к этому времени возрастает по сравнению с началом заболевания. Благодаря этому в живом организме не происходит разрушения спирилл в плазме, но, напротив, очень сильное внутриклеточное умерщвление и переваривание их микрофагами. С этим фактом вполне согласуется то, что немногие спириллы, остающиеся в организме после кризиса в живом состоянии, порождают новое поколение, несмотря на сильное бактерицидное свойство крови in vitro. Объяснение рецидивов у человека присутствием спор, что в прежние времена принималось многими, встречает то возражение, что длительное латентное состояние никогда еще не приходилось наблюдать у спирилл возвратного тифа.

Поэтому нельзя сомневаться в том, что естественный процесс излечения от возвратного тифа проходит при исключительном участии микрофагов. В этом отношении наблюдается большое сходство с явлениями, констатируемыми при излечении от местных воспалительных болезней, например, от рожи. Эта поразительная аналогия дает новый аргумент в пользу того, что септические заболевания, подобные возвратному тифу, также представляют собой вид воспаления, которое, вместо того чтобы локализоваться, распространяется, наоборот, по всей крови, вызывая некоторого рода воспаление крови (Hämitis).

Фагоцитоз, играющий такую важную роль при выздоровлении от возвратного тифа, является также хорошим средством защиты против хронического спириллоза. Многие исследователи отмечали широко распространенный фагоцитоз при сифилисе; из них я назову Гирке*, Левадити**, и прежде всего Эрмана***. При этом главную роль играют именно микрофаги; таким образом, легко объясняется издавна замеченный факт, что в сифиломах всегда значительно преобладают одноядерные клетки.

Интересно отметить, что при сифилисе наряду с обильным фагоцитозом совсем не встречается гуморальных антител. Уленгут и Мульцер**** особенно подчеркивали, что при экспериментальном сифилисе кроликов им ни разу не удалось обнаружить каких-либо антител в жидкости крови.

По некоторым наблюдениям, сделанным при малярии, очень вероятно также, что и при этой септицемии естественный процесс выздоровления осуществляется фагоцитами. Правда, здесь участвуют не микрофаги, как у человека при возвратном тифе, а макрофаги.

То, что амебоидные стадии возбудителей малярии заключаются в одноядерные белые кровяные тельца, в звездчатые клетки печени и в клетки пульпы селезенки, наблюдалось многими учеными. Наоборот, полулунные стадии попадаются внутри этих макрофагов лишь в виде исключения. Заранее становилось ясно, что паразиты малярии должны пожираться в живом состоянии, так как на это указывали разнообразнейшие факты. Венсан***** собрал целый ряд точно установленных данных в пользу того, что макрофаги забирают в себя совершен-

* Gierke. Münchner med. Wochenschr., 1906, N 9; Zbl. f. Bakteriol., 1907, N 44, стр. 348.

** Levaditi. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1906, N 20, стр. 924.

*** Ehrmann. Wiener klin. Wochenschr., т. XXIX, 1906, стр. 828.

**** Uhlenhuth u. Mulzer. Mitt. a.d. k. Gesundheitsamte, т. XXXIII, 1909, стр. 183.

***** Vincent. Ann de l'Inst. Pasteur, 1897, стр. 891.

но живых и подвижных малярийных амеб. Ему удавалось наблюдать ясно выраженные амебоидные движения у паразитов, извлеченных из протоплазмы макрофагов.

Несомненно и то, что этот фагоцитоз при малярийной лихорадке ведет к убиванию специфических паразитов. В этом отношении я могу привести интересный пример. При вскрытии одного человека, болевшего крупозной пневмонией и умершего от плеврита в соединении с перикардитом, особенно бросилась в глаза черная окраска селезенки. Выяснилось, что этот человек раньше страдал малярией, от которой, однако, совершенно поправился. Микроскопическое исследование показало очень большое количество содержавших пигмент макрофагов, но совсем не содержавших возбудителей малярии. При сравнении этого случая с известной картиной смерти от малярии, когда макрофаги селезенки содержат не только пигмент, но и целых малярийных амеб, с необходимостью напрашивается вывод, что в случаях выздоровления тела паразитов перевариваются макрофагами и остается исключительно только стойкий пигмент — меланин.

Но излечивающая роль фагоцитов проявляется не только при инфекционных болезнях растительного или животного происхождения. Недавно Риндфлейш* сообщил очень интересные факты об узлах при подагре. Из приведенных фактов явствует, что при этой болезни, связанной с обменом веществ, макрофаги также выполняют очень важную функцию.

Риндфлейш подчеркивает, что подагрические узлы могут становиться меньше и совершенно исчезают. Он мог констатировать у самого себя, что возникшие первыми узлы становились совсем нечувствительными, другие становились наполовину меньше и затем дробились на маленькие крупинки. «Если я не ошибаюсь,— прибавляет Риндфлейш,— то это уменьшение производится фагоцитами: они приближаются в виде многоядерных гигантских клеток к комочкам мочевой кислоты, распола-

* R i n d l e i s c h. Virchow's Archiv., т. CXXXI, 1893, стр. 361.

гающимся большей частью периферически, постепенно целиком вбирают их в себя и растворяют». И далее: «...я пришел к выводу, что гигантские клетки на границе соединительной ткани имеют функцию фагоцитов, которые при благоприятных условиях могли бы уменьшать наши отложения мочевой кислоты» (стр. 368).

Это явление очень напоминает описанное у Безредки (см. нашу главу V) пожирание и внутриклеточное растворение макрофагами кристаллов трехсернистого мышьяка. Наблюдение Риндфлейша также имеет большое значение, вновь подтверждая фагоцитарную роль гигантских клеток.

Пример спонтанного заживления подагрических узлов стоит на границе с обширной, но еще мало исследованной областью пожирания фагоцитами не твердых тел, а растворов ядовитых веществ разнообразного происхождения.

Эта область, однако, не входит в главу о фагоцитарной деятельности организма в специальном смысле.

* * *

Приблизительно полвека назад Вирхов сказал свои знаменитые слова о месте, которое занимают в патологии белые кровяные тельца. Это произошло в связи с сделанным тогда открытием новой болезни (лейкемии), при которой происходит исключительное размножение лейкоцитов. Некоторое время считалось, что эти клетки представляют собой нечто вредное и боялись их скопления и размножения. С начала микробиологического периода в медицине было признано, однако, что богатые лейкоцитами субстраты могут делаться вредными не вследствие наличия большого числа белых телец, но лишь тогда, когда они бывают носителями более мелких бактерий. Затем последовал полный переворот в понимании функции этого рода клеток и за ними было признано совершенно исключительное положение в отношении деятельности организма как при нормальных, так и при патологических условиях.

Не подлежит более никакому сомнению, что лейкоциты и другие родственные им фагоциты с начала жизни и до ее конца играют очень большую роль. Многие одноклеточные и многоклеточные низшие организмы могут поддерживать свою жизнь исключительно внутриклеточным перевариванием. Во время эмбрионального развития различных и в том числе очень развитых организмов фагоцитарная функция имеет далеко простирающееся влияние. При использовании питательного желтка для развития зародыша фагоцитоз также имеет значение. В продолжение долгого периода развития, например при метаморфозе различных животных, фагоциты вызывают глубочайшие изменения как во внешнем виде, так и во внутренней организации, пожирая и уничтожая некоторые органы целиком и без остатка.

После того как организм вырастает, его целость поддерживается фагоцитами. Клеточные элементы, которые не могут достаточно хорошо функционировать, немилосердно пожираются макрофагами и замещаются более сильными элементами. Вредные факторы различного происхождения подвергаются преследованию со стороны фагоцитов, макрофагов и особенно микрофагов, чем обеспечивается иммунитет организма. Но и в случаях, когда эта защитная функция почему-нибудь ослаблена и организм заболевает, деятельность фагоцитов сейчас же направляется на разрушение и удаление болезнетворных начал, что в большинстве случаев ведет к выздоровлению.

В старости значение фагоцитов также очень велико: ослабленные элементы благородных органов уничтожаются более жизнеспособными фагоцитами.

При иммунитете, атрофии, воспалении и излечении, во всех явлениях, имеющих величайшее значение в патологии, принимают участие фагоциты. При таких обстоятельствах невозможно переоценить значение фагоцитов, а это мне так часто ставилось в вину.

В процессе пищеварения человека и высших животных главную работу выполняет поджелудочная железа, что признается

всеми единогласно. Ничего существенно не меняется, если прибавить, что панкреатические ферменты нуждаются в помощи киназ: поджелудочная железа все равно остается важнейшим пищеварительным органом. При внутриклеточном переваривании различного рода фагоциты участвуют точно в такой же мере, в какой они являются главным фактором при защите организма от инфекционных заболеваний. Отсюда можно сделать тот общий вывод, что все, что усиливает фагоцитоз, идет на пользу организму в его борьбе против микробов.

Теперь, когда после многолетней борьбы основы учения о фагоцитах признаны почти всеми, возникает вопрос об их практическом применении. Так, например, фагоцитоз используется для прогноза при некоторых инфекционных заболеваниях. Он служит также критерием опсонической активности организма.

Фагоциты, обладающие обыкновенно большой чувствительностью, могут побуждаться к борьбе с микробами очень различными веществами. М. Нейссер и Гверини* открыли целый ряд химических веществ, среди которых особенно сильное действие оказывают определенные растворы пептонов. Очень слабые растворы хинина также сильно повышают фагоцитоз. Опи показал,. что введенные в тело собаки лейкоциты излечивают туберкулез. Мы уже упомянули выше важные открытия Петерсона относительно терапевтической роли фагоцитов. Поэтому можно надеяться, что впоследствии медицина построит профилактику и терапию на основании учения о фагоцитозе.

---

* Neisser u. Guerini. Arb. a. d. Inst. f. exper. Therapie, Frankfurt, 1908, вып. 4.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. Кусочек плазмодия Physarum под воздействием 1%-ного раствора нейтральрота. Стрелка указывает направление токов протоплазмы.

Рис. 2. *Nassula elegans*, обработанная 1%-ным раствором нейтральрота.

Рис. 3. Холерные вибрионы через 5 минут после введения в ток крови высоко иммунизированной морской свинки. *a* — свободные вибрионы; *b* — вибрионы, заключенные в микрофагах и частью превратившиеся в шарики; *c* — красные кровяные шарики (по препарату Левадити).

Рис. 4. Стрептококки и погибшие лейкоциты из гангренозной части пораженной рожей кожи.

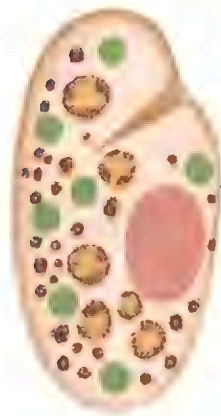
Рис. 5. Макрофаги из пораженной рожей кожи, находящейся в стадии выздоровления.

Рис. 6. Заключенные в макрофагах бактерии в начале процесса излечения перитонита у человека.

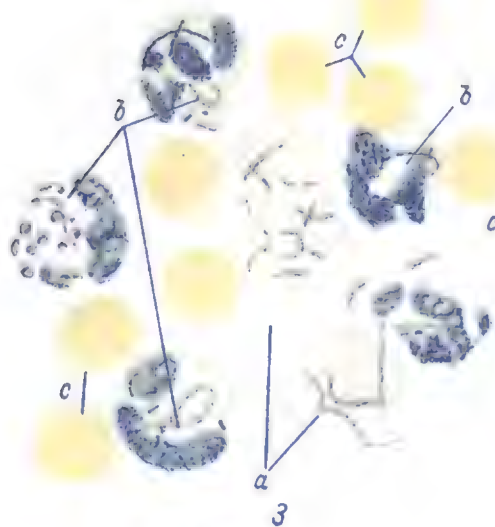
Рис. 7. Внутриклеточно расположенные бактерии во время процесса излечения перитонита у человека.



1

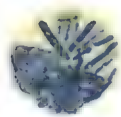


2

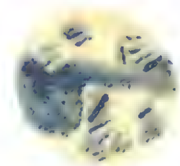


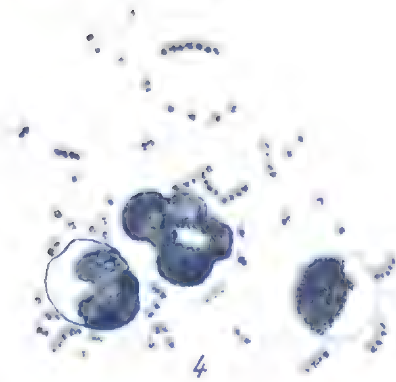
3



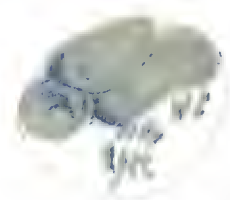


6





4

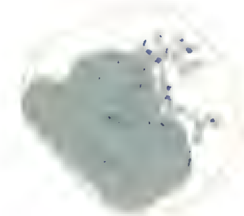


7

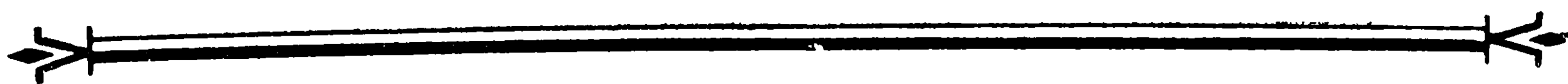




5



ПРИЛОЖЕНИЯ



ОТ РЕДАКЦИИ

В настоящем томе собраны основные труды И. И. Мечникова по вопросам иммунитета. Наиболее значительная часть их посвящена становлению, развитию и защите фагоцитарной теории. При выборе материала для этого тома мы руководствовались стремлением представить прежде всего фактический материал, накопленный И. И. Мечниковым для обоснования и развития его теории иммунитета. Поэтому здесь помещены основные экспериментальные работы И. И. Мечникова по фагоцитарной теории. Статьи И. И. Мечникова, специально посвященные полемике с противниками фагоцитарной теории, не нашли места в этом томе, так как эта полемика в основных своих разделах неоднократно повторяется и в экспериментальных работах. Из многочисленных обзорных работ о фагоцитозе, написанных И. И. Мечниковым на протяжении многолетней борьбы за фагоцитарную теорию, мы поместили в этом томе последний написанный им обзор, напечатанный в 1913 г. в «Handbuch der pathogenen Mikroorganismen». Эта работа И. И. Мечникова, опубликованная в то время, когда учение об иммунитете представляло собой уже развившуюся отрасль науки, имеет особый интерес, так как в ней учение о фагоцитозе увязано с многочисленными фактами, полученными на других путях изучения иммунитета. Вместе с тем эта работа — последнее слово И. И. Мечникова по общим вопросам иммунитета, так как более поздние его публикации по иммунитету посвящены частным вопросам. Из работ И. И. Мечникова, в которых тесно переплетены микробиологические и иммунологические проблемы, в этом томе печатается — «Иммунитет и восприимчивость к кишечной

холере», поскольку в этой работе преобладают чисто иммунологические вопросы и впервые рассматривается роль нормальной флоры организма как фактора иммунитета.

Мы сочли нужным поместить в этом томе и некоторые работы И. И. Мечникова, посвященные изучению им гуморальных факторов иммунитета, и, в частности, его работы о токсинах и антитоксинах. Эти работы важны не только по своему фактическому материалу, но и как свидетельство того, что И. И. Мечников внес много ценного в изучение и других факторов иммунитета, помимо фагоцитоза.

Наконец, в этот том включены и две небольшие работы И. И. Мечникова, сделанные им совместно с его ближайшим сотрудником А. М. Безредкой, по вопросу о брюшнотифозной вакцинации. Эти работы устанавливают некоторые факты большой принципиальной важности в вопросах изучения вакцинации против инфекционных болезней. Мы помещаем их здесь как иллюстрацию исследований И. И. Мечникова по вопросам иммунологии, имеющим непосредственное практическое значение.

Подобный подбор работ даст, по нашему мнению, возможность читателю увидеть И. И. Мечникова-иммунолога во всем величии его дел и устремлений.

Работы И. И. Мечникова размещены в этом томе в хронологическом порядке. Исключение сделано только для шестого сообщения «Исследований по иммунитету», которое помещено вместе с остальными пятью сообщениями на эту же тему.

Переводы работ, печатавшихся И. И. Мечниковым на иностранных языках, сделаны Н. Л. Живаго, С. Я. Фейгиной и М. А. Поповой.

В работах И. И. Мечникова, вышедших на русском языке, по возможности сохранены особенности его транскрипции терминов, имен и пр. Как в тех, так и в других работах исправлены очевидные опечатки.



Л. А. ЗИЛЬБЕР

ФАГОЦИТАРНАЯ ТЕОРИЯ И. И. МЕЧНИКОВА

Наша отечественная наука справедливо гордится блестящей плеядой русских ученых конца прошлого и начала нынешнего века, труды которых сыграли столь большую роль в развитии естествознания и медицины. А. М. Бутлеров, Д. И. Менделеев, К. А. Тимирязев, И. В. Мичурин, Н. И. Пирогов, И. М. Сеченов, С. П. Боткин, И. П. Павлов, И. И. Мечников, А. О. и В. О. Ковалевские и многие другие, несмотря на тяжелые условия для развития науки в царской России, обогатили отечественную науку трудами выдающегося значения, оказавшими громадное влияние на все последующее развитие биологической и медицинской науки.

Эти русские естествоиспытатели, мировоззрение которых было тесно связано с мировоззрением замечательных представителей русской материалистической философской мысли — Белинского, Герцена, Чернышевского, Добролюбова, заложили тот фундамент материалистического естествознания, опираясь на который советские исследователи, вооруженные учением Маркса — Энгельса — Ленина — Сталина, обеспечили столь блестящее развитие биологии и медицины в нашей стране. Те из русских естествоиспытателей, которые дожили до нашего счастливого времени, и среди них — Тимирязев, Мичурин, Павлов, именно в этот период, благодаря исключительным условиям, которые созданы Советским государством для развития науки в нашей стране, развернули во всю мощь свое творческое дарование.

Среди этой плеяды блестящих имен имя И. И. Мечникова занимает почетное место. Создатель фагоцитарной теории,

впервые в истории науки давший рациональное объяснение непонятному до его исследований явлению иммунитета, создатель сравнительно-исторического метода в патологии, воинствующий дарвинист, блестящий биолог, зоолог, эмбриолог, бактериолог, сумевший обогатить каждую из этих научных дисциплин первоклассными исследованиями,— Мечников дорог советской науке и как пламенный патриот, сохранивший горячую любовь к Родине, несмотря на более чем двадцатипятилетний срок вынужденной эмиграции.

Мечников был первым исследователем, создавшим на широкой биологической эволюционной основе теорию иммунитета, объяснившую устойчивость организма к болезнетворным микробам и оказавшую громадное влияние на все последующее развитие учения об иммунитете.

Теория иммунитета Мечникова представляет собой явление исключительное в истории медицины и биологии. Созданная в период, когда учения об иммунитете еще не существовало, когда шел процесс становления понятий о самых основных явлениях и феноменах иммунитета,— она неизбежно должна была встретиться с фактами, которые были неизвестны при ее создании и обнаруживались в процессе развития учения об иммунитете. Эти факты, в изобилии накоплявшиеся на различных путях изучения иммунитета, часто вступавшие в острый конфликт с мечниковской теорией и, казалось, ниспровергавшие ее, получили в конце концов объяснение в рамках фагоцитарной теории. На протяжении более четверти века материалы, которые должны были служить опровержением фагоцитарной теории, она использовала для своего развития и утверждения, — пример, не частый в науке даже в периоды наиболее быстрого ее движения.

Опиравшаяся на широчайшие биологические основы, теория Мечникова явилась результатом длинной цепи исследований, начало которой лежало в сравнительно-эмбриологическом изучении зародышевых пластов, а конец — в познании наиболее тонких иммунологических процессов. Эта теория со-



И. И. МЕЧНИКОВ
(1907 год)

здала основы иммунологии и проложила различные пути, по которым двигалась в дальнейшем иммунологическая наука. Она оказала также громадное влияние на формирование научных микробиологических и патологических школ и нашла после длительной борьбы большое количество последователей.

Но значение фагоцитарной теории выходит далеко за пределы иммунологии. Она несомненно является одним из этапов борьбы за материалистическое естествознание.

Отнюдь не случайно то обстоятельство, что выдающиеся представители русской биологической и медицинской науки уделяли большое внимание вопросу о взаимоотношении организма и среды. Это — вопрос, то или другое решение которого служит ясным водоразделом идеалистических и материалистических концепций в биологии.

Сеченов, Боткин, Павлов в неоднократных высказываниях утверждали роль внешней среды в развитии организма. В наше время выдающиеся исследования Павлова, Мичурина, Лысенко открыли пути направленного изменения свойств организма внешними воздействиями. Это понимание единства организма и среды является одной из характерных черт мировоззрения русских естествоиспытателей-материалистов.

В своей речи на съезде естествоиспытателей в Москве 1909 г. Павлов говорил: «Как часть природы, каждый животный организм представляет собою сложную обособленную систему, внутренние силы которой каждый момент, покуда она существует как таковая, уравновешиваются с внешними силами окружающей среды».

Позже, в статье «Условный рефлекс», Павлов писал: «Животный организм как система существует среди окружающей природы только благодаря непрерывному уравновешиванию этой системы с внешней средой, т. е. благодаря определенным реакциям живой системы на падающие на нее извне раздражения, что̀ у более высших животных осуществляется преимущественно при помощи нервной системы в виде рефлексов». Это

положение о единстве внутренней и внешней среды организма подробно развито и в других исследованиях Павлова. Основные противоположности в этом единстве организма и среды обусловлены, с одной стороны, теми реакциями и процессами, которые поддерживают относительное постоянство внутренней среды организма, и, с другой — воздействием внешней среды, направленным на изменение внутренней среды организма. Среди факторов, «уравновешивающих» живую систему с меняющейся внешней средой, большое значение имеют факторы, обусловливающие сохранение организмом относительного постоянства внутренней среды. Мечников открыл один из наиболее важных из них — фагоцитоз.

В самом деле, инфекционный агент, попавший в организм, нарушает внутреннюю среду организма как чужеродное вещество, он нарушает ее и как живое существо, обладающее определенной биологической активностью. Вполне понятно поэтому, что организм, стремясь восстановить относительное постоянство внутренней среды, уничтожает инфекционного агента всеми механизмами, регулирующими относительное постоянство внутренней среды. Эти механизмы являются чисто физиологическими. Они направлены на инфекционного агента не как на такового, а как на чужеродный субстрат, нарушающий относительное постоянство внутренней среды. И главнейшим среди этих механизмов является фагоцитоз. Мечников многократно подчеркивает, что фагоцитоз не есть фактор иммунитета, специально направленный на микробов, это — лечебная сила организма, это физиологическая функция многих клеток и органов, направленная на уничтожение проникших в организм самых разнообразных веществ и существ и тем самым на поддержание относительного постоянства внутренней среды организма.

Мечников, несомненно, является основоположником физиологического направления в изучении иммунитета, и его теория — существенный вклад в построение материалистического естествознания.

Энгельс в предисловии к «Анти-Дюрингу» писал: «...с тех пор как биологию стали разрабатывать в свете эволюционной теории, в области органической природы также начали исчезать одна за другой застывшие разграничительные линии классификации; с каждым днем множатся почти не поддающиеся классификации промежуточные звенья... Если уж много лет назад Вирхов вынужден был вследствие открытия клетки разложить единство животного индивида на федерацию клеточных государств, что имело скорее прогрессистский, чем естественно-научный и диалектический характер,— то понятие животной (а, следовательно, и человеческой) индивидуальности становится еще гораздо более сложным после открытия белых кровяных клеток, амебообразно передвигающихся в организме высших животных. Между тем именно эти, считавшиеся непримиримыми и неразрешимыми полярные противоположности... и придавали современному естествознанию его ограниченно-метафизический характер»*. Эти строки были написаны в сентябре 1885 г., и вряд ли можно сомневаться в том, что они связаны с исследованиями Мечникова.

I

Первое исследование Мечникова, зародившее в нем мысль о фагоцитарной теории, относится к 1882 г. Это было время поразительных успехов бактериологии. В течение нескольких лет были открыты возбудители брюшного тифа, гнойных инфекций, туберкулеза, сапа, холеры, дифтерии, столбняка и других инфекционных заболеваний. Несколько позже (1892) появились замечательные исследования Ивановского, открывшего новый мир возбудителей заразных болезней, получивших название ультравирусов. Наряду с этим разрабатывались и методы предохранения от инфекционных болезней. В 1880 г. были опубликованы знаменитые работы Пастера о вакцинации

* Ф. Энгельс. Анти-Дюринг, 1950, стр. 13—14.

ослабленными культурами, составившие фундамент, на котором начало воздвигаться учение о специфической профилактике инфекций. Вскоре были открыты методы предохранения против сибирской язвы, против краснухи свиней.

Все эти исследования установили метод искусственного воспроизведения иммунитета при помощи измененных в своих свойствах культур возбудителей. Эмпирическое достижение Дженнера получило теоретическое обоснование, и открытия новых вакцин быстро следовали одно за другим.

Однако механизм невосприимчивости, создаваемый искусственной вакцинацией, равно как и механизм искусственного иммунитета оставались совершенно неясными. Все же некоторые гипотезы относительно этого механизма были высказаны. Нэгели (1877) полагал, что естественная невосприимчивость связана с конкуренцией за питательные вещества между микробами и клетками организма. Пастер пытался обосновать гипотезу, согласно которой невосприимчивость обусловлена невозможностью для микроба продолжать расти в той среде, в которой он развивался раньше. Вакцинальный иммунитет создается благодаря развитию ослабленного микроба в организме и вторично микроб в этой среде развиваться не может, подобно тому как питательная жидкость, в которой росла бактерийная культура, становится непригодной для вторичного посева этих же бактерий. И в том и в другом случае микроб поглощает нужные ему для жизни питательные вещества, и в истощенной таким образом среде он уже не может развиваться. Для обоснования этой «теории истощения» Пастер поставил опыты с возбудителем куриной холеры. Взяв культуры этих бактерий, росшие на бульоне в течение нескольких дней, он профильтровал их и прибавил к прозрачному фильтрату новых бактерий куриной холеры. Последние, однако, не дали роста. Чтобы устранить возражение о том, что отсутствие роста связано не с истощением среды, а с появлением в ней каких-либо мешающих росту веществ, Пастер прибавил к этой истощенной среде небольшое количество свежей питательной среды. В этом случае вновь наблюдался

обильный рост засеянных микробов. Пастер полагал, что его объяснение станет приложимым ко всем заразным болезням.

Оно встретило, однако, критику Шово (1880), по мнению которого, теория Пастера, применимая к объяснению приобретенного иммунитета, не может объяснить механизм естественной невосприимчивости. Например, алжирские овцы невосприимчивы к сибирской язве, но если им привить большое количество сибиреязвенной культуры, то овцы заболевают и гибнут от этой болезни. Если их иммунитет связан с отсутствием нужных для сибирской язвы питательных веществ, то почему же в их организме развивается большое количество микробов и гибнет малое? Шово предположил, что иммунитет алжирских овец связан с наличием в их крови особых веществ, которые препятствуют размножению микробов; действие этих веществ оказывается, однако, недостаточным для подавления микробного роста, если оно распределяется на большое количество микробов.

Туссен считал, что эти вещества действуют не на бактерий сибирской язвы, а на организм, производя в нем изменения, препятствующие размножению этих бактерий. Бактерии производят особое вещество, вызывающее воспаление лимфатических путей и желез, благодаря чему они становятся непроходимыми для бактерий на будущее время.

Пастер (1883) возражал Шово, указывая на повышение восприимчивости к сибирской язве у кур при охлаждении. Если иммунитет кур к сибирской язве обусловлен мешающими веществами, то куда же они исчезают при охлаждении?

Вот, в сущности говоря, почти все, что было высказано о возможных механизмах иммунитета. Легко видеть, что все это носило весьма умозрительный характер и не опиралось на сколько-нибудь солидный экспериментальный материал. Ни одна из вышеизложенных гипотез не послужила основой для дальнейшего изучения иммунитета и не разрабатывалась дальше и самими авторами.

Не будет преувеличением сказать, что в 1883 г., когда Мечников впервые выступил со своей теорией, еще не было даже

начато изучение механизма иммунитета. Перед Мечниковым расстилалась новая область медицины, в которую он вступил, вооруженный идеей, сложившейся в результате исследований, не имеющих ничего общего с изучением инфекционных болезней.

II

История науки знает много замечательных примеров научного предвидения. Ломоносов высказал гипотезу о связи землетрясений с горообразованием тогда, когда о тектонических землетрясениях еще ничего не было известно. В. О. Ковалевский установил геологическую историю лошади и значение адаптивного развития органов, отнюдь не располагая для этого всеми необходимыми материалами. Дарвин наблюдал во время путешествия на корабле «Бигль» коралловые острова — аттолы, находящиеся в окружении больших глубин, и, зная о способности кораллов жить на небольшой глубине, высказал смелую гипотезу, впоследствии подтвердившуюся, о том, что коралловые постройки производятся на опускающемся дне моря.

Многочисленные примеры гениального научного предвидения можно найти в трудах классиков марксизма — Маркса, Энгельса, Ленина, Сталина.

Философы-идеалисты вроде Бергсона и его единомышленников пытались объяснить подобное научное предвидение своеобразным «интуитивным чутьем». Легко видеть ложность подобного субъективно-идеалистического объяснения. Открытия всегда совершаются в конкретной исторической обстановке, и их основным стимулом являются потребности общества; социальный заказ определяет то или другое направление научной работы, а тем самым и направление мысли исследователя. Новая плодотворная идея всегда возникает в результате длительной работы мысли в определенном направлении, на почве конкретного экспериментального материала или материала, полученного при наблюдении за изучаемым явлением природы. «Внезапным» является освещение этого материала новым светом, другой угол зрения, приложение наблюдаемых закономерностей к другим явлениям.

Именно это и произошло с Мечниковым. На протяжении 17 лет Мечников изучает внутриклеточное пищеварение. Еще в 1865 г. он устанавливает наличие внутриклеточного пищеварения у низших червей — земляных планарий (*Geodesmus bilineatus*). У этих животных отсутствует пищеварительная полость, и пищеварение у них происходит внутри клеток, подобно тому как это имеет место у инфузорий и других простейших. Клетки, в которых происходит пищеварение,— мезодермального происхождения и отличаются подвижностью. Дальнейшими многолетними исследованиями внутриклеточное пищеварение было обнаружено у низших ресничатых червей (Mesostomum и Planaria), у кишечнополостных (Coelenterata), у иглокожих, губок и некоторых других животных. Становится очевидным, что это не частные случаи, а определенная закономерность развития. Низшие многоклеточные существа или не имеют обособленной кишечной полости, или она развивается у них вторично, как, например, у полипов и некоторых медуз. Эти многоклеточные животные проходят стадию развития, в течение которой у них нет никакой пищеварительной полости. На этой стадии пищеварение происходит только внутриклеточно. Все эти исследования, создавшие Мечникову-зоологу заслуженную известность, позволили ему выдвинуть гипотезу о строении предка современных многоклеточных животных. Этот предполагаемый предок должен был представлять собой скопление клеток, переваривающих пищу и не имеющих пищеварительной полости, существом, подобным паренхимуле, почему Мечников и назвал его паренхимеллой.

В течение многих лет, пока длились эти исследования, мысль о роли внутриклеточного пищеварения в защите организма от микробов не беспокоит Мечникова; она не возникает даже и тогда, когда в 1879 г. он наблюдает, что клетки иглокожих и кишечнополостных, имеющих пищеварительную полость, содержат посторонние частицы и скопляются вокруг введенных в организм зерен кармина. Не приходит эта мысль Мечникову и в 1880 г., когда он впервые

изучает инфекционное заболевание. Желая найти средство для борьбы с вредителями хлебных злаков жуками *Anisoplia austriaca*, Мечников прививает этим жукам грибок мюскардину, надеясь вызвать распространение грибкового заболевания и массовую гибель этих жуков.

Все эти исследования не рождают мысли о фагоцитарной гипотезе, но они создают почву для ее рождения и развития.

Значительно позже, в 1908 г., Мечников следующим образом описывает зарождение в 1882 г. фагоцитарной теории. «В чудной обстановке Мессинского пролива, отдыхая от университетских передряг, я со страстью отдавался работе. Однажды, когда вся семья отправилась в цирк смотреть каких-то удивительных дрессированных обезьян и я остался один над своим микроскопом, наблюдая за жизнью подвижных клеток у прозрачной личинки морской звезды,— меня сразу осенила новая мысль. Мне пришло в голову, что подобные клетки должны служить в организме для противодействия вредным деятелям. Чувствуя, что здесь кроется нечто особенно интересное, я до того взволновался, что стал шагать по комнате и даже вышел на берег моря, чтобы собраться с мыслями. Я сказал себе, что если мое предположение справедливо, то заноза, вставленная в тело личинки морской звезды, не имеющей ни сосудистой, ни нервной системы, должна в короткое время окружиться налезшими на нее подвижными клетками, подобно тому, как это наблюдается у человека, занозившего палец. Сказано — сделано.

В крошечном садике при нашем доме... я сорвал несколько розовых шипов и тотчас же вставил их под кожу великолепных, прозрачных, как вода, личинок морской звезды. Я, разумеется, всю ночь волновался в ожидании результата и на другой день рано утром с радостью констатировал удачу опыта. Этот последний и составил основу теории фагоцитов, разработке которой были посвящены последующие 25 лет моей жизни».

Так родилась первая мысль о фагоцитарной теории. Пока еще это только гипотеза. Но это уже основа для дальнейших исследований. Сколько, однако, нужно было еще других блестящих

мыслей, остроумных экспериментов и напряженного труда, чтобы гипотеза стала теорией и чтобы эту теорию признал научный мир.

III

Мечников рассказал о своих опытах и соображениях профессору зоологии Клейненбергу и приезжавшему в Мессину Вирхову. Оба они, по свидетельству О. Н. Мечниковой, весьма сочувственно отнеслись к идее Мечникова, хотя Вирхов советовал быть крайне осторожным* в выводах, так как в патологии существует противоположный взгляд на роль лейкоцитов и считают, что эти клетки служат благоприятной средой для размножения микробов.

Весной 1883 г. Мечников с семьей переехал в Риву и здесь в мае написал свою работу «Исследования о внутриклеточном пищеварении у беспозвоночных»**. Она была напечатана в 1883 г. в «Arbeiten aus dem Zoologischen Institut zu Wien» и в 1884 г. в «Русской медицине»***. Несомненно, это одна из самых блестящих работ Мечникова. В ней дана сводка исследований о внутриклеточном пищеварении у беспозвоночных, с детальным изложением восприятия и переваривания пищи блуждающими мезодермальными клетками, и изложены воззрения Мечникова на роль этих клеток: «они поглощают как излишние части самого

* Мнение Вирхова было изложено и самим Мечниковым в статье «О целебных силах организма», напечатанной в «Вестнике Европы» в 1909 г. (т. V, октябрь, стр. 443).

** О. Н. Мечникова пишет, что, возвращаясь в Россию (летом 1883 г.), И. И. Мечников в Вене зашел к зоологу Клаусу, с которым поделился исследованиями, сделанными в Мессине. Тогда же Мечников решил назвать «пожирающие клетки» фагоцитами. Однако работа Мечникова, в которой фигурирует понятие фагоцит, имеет дату «Рива, 22 мая». Нужно думать поэтому, что окончательная редакция работы была сделана несколько позже в Вене.

*** См. И. И. Мечников. Избр. биол. произв., изд. АН СССР, 1950. Последующие ссылки, с указанием страниц в тексте приводятся по этой публикации.

тела животного, так и проникшие извне посторонние тела, или же, если это невозможно, то по крайней мере окружают и удерживают их» (стр. 259). В этой работе сформулированы основные положения фагоцитарной гипотезы, хотя иногда и в предположительной форме. Анализируя свои наблюдения о поглощении бактерий мезодермальными клетками и сопоставляя их с находками Коха, обнаружившего бациллы сибирской язвы в лейкоцитах и туберкулезные палочки в гигантских клетках, Мечников пишет: «Судя по этому, нам кажется, что, вероятно, во всем животном царстве пищевоспринимательная и пищеварительная деятельность блуждающих мезодермальных клеток служит для охраны организма против бактерий или тех тел, которые составляют благоприятную почву для их развития» (стр. 264—265). Мечников подчеркивает, что мезодермальные клетки «поедают как движущихся, так и неподвижных бактерий» и живых движущихся сперматозоидов и что к блуждающим мезодермальным клеткам он относит не только кровяные тельца, но и так называемые амебоидные клетки соединительной ткани. Он приводит здесь также данные о происхождении гигантских клеток позвоночных. В этой работе устанавливается сходство между реакцией мезодермальных клеток на инородные субстраты, проникшие в тело беспозвоночных, и воспалительными явлениями у позвоночных и даются элементы сравнительно-патологического анализа воспаления.

Необходимо подчеркнуть, что в этом исследовании, которое явилось первым шагом к построению фагоцитарной теории иммунитета, Мечников подчеркивает общефизиологическую роль подвижных мезодермальных клеток. Поглощение ими микробов является только частным случаем их многосторонней деятельности, в которую входит поглощение и излишних частей тела животных и проникших в него посторонних частиц, не имеющих ничего общего с микробами.

Идея о защитной роли подвижных мезодермальных клеток получает развернутое выражение в знаменитом докладе Мечникова на тему «О целебных силах организма», сделанном в 1883 г.

на одесском съезде русских естествоиспытателей и врачей. В этом докладе Мечников подробно изложил свою уже вполне сложившуюся гипотезу о том, что в основе целебных сил организма лежат процессы внутриклеточного пищеварения. Он высказал предположение, что центральным органом целебной пищеварительной системы является селезенка и что, кроме селезенки, к системе целебных органов позвоночных нужно еще отнести лимфатические железы и костный мозг; сходную роль выполняют в организме печень и почки.

Через 26 лет после этого доклада Мечников напечатал в «Вестнике Европы» статью под таким же заглавием: «Целебные силы организма»; в этой статье, подводившей итоги изучения иммунитета с позиций фагоцитарной теории, он пишет об основной мысли своего одесского доклада: «В своей первоначальной форме мысль эта носила чисто теоретический и притом в сильной степени гипотетический характер. Для надлежащего ее обоснования было необходимо произвести целый ряд фактических исследований и показать на частных примерах проявление целебных сил организма. Выполнение этой задачи потребовало нескольких лет усиленного труда». Трудно возражать против этой оценки. Экспериментальный материал, прямо и непосредственно подтверждающий роль подвижных мезодермальных клеток в защите организма от микробов, был весьма невелик, а опыты с патогенными для позвоночных животных микробами вообще еще не были к тому времени поставлены. Гипотезу, выросшую на сравнительно-зоологическом материале, предстояло проверить на материале бактериологическом, в изучении которого у Мечникова пока еще не было опыта.

Будучи уверенным в том, что зоология будет «способствовать разрешению медицинских задач путем сравнительной патологии», Мечников в первых же экспериментальных работах, направленных на обоснование фагоцитарной гипотезы, стал на этот путь сравнительной патологии, оказавшийся столь плодотворным. Первая его работа в этом цикле — «О грибковом заболевании дафний». В этой работе, иллюстрированной

76 рисунками, представлены многочисленные опыты, доказывающие защитную роль фагоцитов дафний при инфекции их грибком *Monospora bicuspidata*. Интересно отметить, что Мечников, изучая инфекционное заболевание у дафний, разделил их на 3 категории: 1) совсем здоровых, у которых в полости тела не было ни спор, ни конидий; 2) больных, содержащих конидии, и 3) инфицированных, содержащих в полости тела споры, окруженные фагоцитами. Таким образом, он различает наличие инфекции и наличие заболевания задолго до того, как явление носительства патогенных микробов и бессимптомные инфекции стали достоянием медицинской мысли.

Данные, полученные при изучении дафний, дают повод Мечникову трактовать некоторые наблюдения Коха с позиций фагоцитарной гипотезы. Он указывает, что наблюдения Коха о нахождении сибиреязвенных бацилл в гигантских клетках говорят о том, что фагоциты пожирают этих бацилл и затем убивают их. В этой же работе Мечников, подчеркивая защитную роль воспаления, указывает, что «самым существенным моментом воспалительной реакции является скопление фагоцитов и захватывание ими раздражающих элементов».

Обнаружив фагоцитарную реакцию у дафний, Мечников переходит к изучению механизма иммунитета у позвоночных. После того как попытка выяснить отношение фагоцитов к бактериям в опытах с септицемией лягушек не дала результатов, Мечников предпринял изучение роли фагоцитов в иммунитете к сибирской язве. Эти опыты, в проведении которых ему помогал Н. Ф. Гамалея, были поставлены на лягушках, черепахах, морских свинках и кроликах. В них было получено дальнейшее подтверждение взглядов Мечникова на роль фагоцитов в иммунитете, так как все наблюдения согласно утверждали, что наличие резко выраженного фагоцитоза сопровождается или полной устойчивостью животного к инфекции, или его выздоровлением, а отсутствие фагоцитоза — заболеванием и смертью. Однородность выводов, полученных в опытах со столь разнородными животными, как дафнии и позвоночные,

дала повод Мечникову проанализировать в этой же работе литературные данные, позволяющие судить о том, могут ли эти выводы быть распространены на другие болезни. Анализируя данные Коха о патогенезе туберкулеза и Нейссера о проказе, он находит, что эти данные вполне гармонируют с учением о роли фагоцитоза. Он подвергает также весьма обстоятельной критике некоторые данные, полученные при изучении кокковых инфекций Бокгардтом и Корнилем и противоречащие его взглядам, и указывает, что лихорадочная реакция при инфекционных заболеваниях может действовать благоприятно вследствие усиления фагоцитарной активности клеток. Важно отметить, что Мечников в этой работе с определенностью указывает, что фагоцитоз микробов лейкоцитами является результатом длительного эволюционного развития и что в силу этого «необходимо допустить различные формы и стадии приспособления как со стороны фагоцитов, так и со стороны бактерий». Он допускает даже, что «некоторые микроорганизмы с течением времени получили способность противостоять пищеварительному действию фагоцитов и поэтому из пищи последних превратились в их паразитов».

Все эти исследования дали экспериментальное обоснование гипотезе Мечникова. Он убедился в том, что фагоцитоз действительно является защитной реакцией у разных типов животных и что в научной литературе нет фактов, которые противоречили бы его взглядам. Фагоцитарная гипотеза превратилась в теорию.

IV

Теория Мечникова встретила высокую оценку среди передовых деятелей русской науки того времени. Академики Ф. В. Овсянников, А. И. Шренк, А. А. Штраух, К. М. Максимович и адъюнкт А. С. Фаминцын, представившие Мечникова к избранию в члены-корреспонденты Российской Академии Наук, писали о том, что идеи Мечникова о борьбе с микробами открывают «новую эру в деле исследования патологических

процессов». Однако медицинский мир вначале вяло реагировал на новую теорию иммунитета *. В «Русской медицине» в течение 1884 г. в ответ на первую работу о фагоцитарной теории появляются статьи Брандта, Шора и Васильева, возражающие против отдельных положений Мечникова; эти возражения основаны или на недоразумении, или на неправильном понимании Мечникова, и он легко разбивает их в своей работе «Об отношении фагоцитов к бациллам сибирской язвы». Начиная с 1884 г. появляются одно за другим сообщения Баумгартена и других немецких ученых (Циглера, Вейгерта и др.), в которых не только делаются попытки опровержения основного фактического материала, на который опирается фагоцитарная теория, но и самая теория объявляется телеологичной.

Начинается борьба за фагоцитарную теорию, которая продолжается многие годы не только за рубежом, но и на родине Мечникова. Ряд ученых-медиков выступает против фагоцитарной теории. Высокович и Габричевский возражают против отдельных положений теории Мечникова. Для характеристики той остроты, с которой велась борьба против фагоцитарной теории, укажем, что такой прогрессивный исследователь, как Н. Ф. Гамалея, впоследствии высоко оценивший все значение фагоцитарной теории, в 1899 г. писал: «По вопросу об иммунитете история фагоцитаризма представляется непрерывным рядом разочарований. Первое поражение было ему нанесено открытием химических вакцин... Вторым ударом фагоцитаризму было открытие бактерицидных свойств крови, которые он долго отрицал. Затем следовали антитоксины и серотерапия, окончательно поставившие фагоцитаризм вне всякого научного интереса»**. Однако наиболее острая борьба развертывается у Мечникова с немецкими учеными.

---

* И. И. Мечников позже писал: «Две первые статьи, напечатанные мною в 1883 г., не обратили на себя никакого внимания медицинской публики» («Невосприимчивость в инфекционных болезнях», 1903, стр. 554).

** Н. Ф. Гамалея. Основы общей бактериологии, 1899, стр. 113.

Первые же возражения заставляют Мечникова вновь обратиться к изучению роли фагоцитоза в защите организма от микробов.

В работах, опубликованных в 1887 и 1888 гг., он сообщает о наблюдениях, сделанных им при изучении рожи и возвратного тифа. Эти наблюдения вновь подтверждают основные положения фагоцитарной теории, которая получает здесь и дальнейшее развитие. В первой из этих работ Мечников впервые разделяет фагоцитов на микро- и макрофагов и дает четкое определение роли фагоцитов в воспалении. Он пишет: «Положение Конгейма „Нет воспаления без сосудов“ мы можем изменить так: „Нет воспаления без фагоцитов“». Устанавливая, что «борьба фагоцитов при рожистом воспалении играет совершенно выдающуюся роль», он, однако, не утверждает, «что другие факторы в большей или меньшей степени не участвуют в этом». В исследованиях дается также развернутая критика работ Баумгартена. Мечников детально разъясняет своему оппоненту, что он никогда не идентифицировал лейкоциты с фагоцитами, что он все время говорит о различных фагоцитах (между прочим, и не мезодермального происхождения), среди которых фигурировали преимущественно белые кровяные тельца и клетки соединительной ткани, и что, следовательно, отсутствие поглощения микробов лейкоцитами крови еще не говорит об отсутствии фагоцитоза этих микробов другими фагоцитами. Это возражение относится и к опытам Высоковича, не наблюдавшего фагоцитоза лейкоцитами крови при введении бактерий в вену.

Далее Мечников указывает на важные методические погрешности Баумгартена в его работе по изучению иммунитета при туберкулезе, выразившиеся в том, что он изучал этот вопрос на высокочувствительных к туберкулезу животных, у которых, конечно, нельзя было ожидать победы фагоцитов над бактериями. Он решительно возражает против телеологичности фагоцитарной теории, справедливо указывая, что «амебоидные клетки отнюдь *не предназначены* для целебной деятельности,

но последняя является *результатом* их способности поглощать и переваривать различные инородные тела».

В проведенной на обезьянах работе по изучению механизма иммунитета при возвратном тифе Мечников устанавливает отсутствие фагоцитоза спирилл в кровяном токе и резко выраженный фагоцитоз в селезенке. Он указывает на желательность изучить течение возвратного тифа у животных с экстирпированной селезенкой — указание, которым впоследствии воспользовались весьма многочисленные авторы, изучавшие роль ретикуло-эндотелиальной системы при различных инфекциях.

Полемика с Баумгартеном продолжалась и в следующей работе Мечникова, посвященной изучению фагоцитарной роли гигантских клеток при туберкулезе. В первых работах по фагоцитозу Мечников, базируясь на наблюдениях Коха и не располагая собственными экспериментами в этой области, упоминал, как указывалось выше, о том, что гигантские клетки, вероятно, захватывают туберкулезных бацилл и уничтожают их. Это толкование было отвергнуто Баумгартеном, так как он не наблюдал каких-либо регрессивных изменений у бацилл, находящихся в гигантских клетках. Мечников подверг подробному исследованию туберкулезных бацилл, выращиваемых на разных средах и размножающихся в тканях, и изучил их морфологию и окрашиваемость. Наилучшим объектом для изучения роли гигантских клеток при туберкулезе оказался суслик (*Spermophilus guttatus* Temmink) как сравнительно мало восприимчивое к этой инфекции животное. Мечников детально изучил гигантские клетки в селезенке, печени и лимфатических железах суслика и других животных и установил закономерности их образований и деления. Наконец, точными наблюдениями, иллюстрированными многочисленными рисунками, он установил способность гигантских клеток фагоцитировать туберкулезных бацилл и дегенерацию и гибель последних в этих клетках. Эта работа Мечникова вызвала возражения Вейгерта, основным из которых было утверждение, что

изменения, наблюдавшиеся у бацилл в гигантских клетках, обусловлены воздействием последних на уже погибших бацилл. Мечников ответил на это простым экспериментом: он вводил в вену и в переднюю камеру глаза кролика убитых кипячением бацилл; они не обнаруживали при этом тех изменений, которые наблюдались у бацилл в гигантских клетках.

Вскоре появились и возражения относительно данных Мечникова, полученных при изучении иммунитета к сибирской язве. Баумгартен поручил своему ученику Чаплевскому изучить механизм иммунитета голубей к сибирской язве. Бесс (1887) до этих исследований нашел, что невосприимчивость голубей обусловлена фагоцитозом. Чаплевский же не мог подтвердить этих данных и пришел к заключению, что иммунитет к сибирской язве обусловлен невозможностью для сибиреязвенных бацилл размножаться в крови голубей. Мечников представил весьма убедительные данные, иллюстрированные многими рисунками и доказывающие несомненную роль фагоцитоза в защите голубей от сибирской язвы. Кровь голубей не только не оказалась бактерицидной, но могла служить питательной средой для размножения сибиреязвенных бацилл. В лаборатории Мечникова Трапезников (1891) подтвердил, что лейкоциты курицы фагоцитируют и переваривают бацилл сибирской язвы и в значительном количестве споры последних. Еще ранее другой сотрудник Мечникова, Вагнер (1890), показал, что снижение устойчивости к заражению у курицы при погружении ее в холодную воду обусловлено не падением температуры, а ослаблением фагоцитоза. Вскоре после опубликования всех этих данных Чаплевский (1892) был принужден признать их достоверность.

Из лаборатории Баумгартена вышел ряд других работ, направленных на опровержение фагоцитарной теории (Фаренгольц, Гильдебрандт, Петрушки). Эта лаборатория оказалась не одинокой. Против Мечникова выступил Флюгге со своими учениками Биттером и Нутталем. Их основные возражения сводились к тому, что жидкости организма и,

в частности, передняя камера глаза, кровь и т. д. могут уничтожать бактерий без помощи клеточных элементов и что лейкоциты поглощают уже погибших или, в лучшем случае, ослабленных бактерий. Учение о бактерицидных свойствах жидкостей организма, выросшее главным образом из опытов Нутталя, находит многочисленных сторонников. Эммерих и ди Маттеи при изучении иммунитета к краснухе свиней приходят к категорическому заключению о том, что фагоцитоз не имеет никакого отношения к механизму иммунитета и что последний обусловлен бактерицидными жидкостями, продуцируемыми клетками иммунизированного организма после воздействия на них микробов.

К аналогичным выводам о преобладающей роли в механизме иммунитета бактерицидных свойств жидкостей организма приходят также Беринг, Франк (в опытах с изучением иммунитета белых крыс к сибирской язве), Рогович (при симптоматическом карбункуле), Пфейффер (при септицемии морских свинок, вызванной вибрионом Мечникова) и другие. Бухнер, вначале сочувственно относившийся к фагоцитарной теории, переходит в лагерь ее противников, который пополняют Кох, Высокович, Бушар, Шаррен и Роже. Из крупных исследователей только Н. Чистович, Листер, Любарш, Рибберт и некоторые другие относятся сочувственно к фагоцитарной теории.

Мечников на каждое возражение отвечает новыми опытами. В ряде работ, объединенных общим названием «Исследования по иммунитету», он приводит обширные экспериментальные материалы, доказывающие несомненную роль фагоцитоза в защите организма от возбудителя краснухи свиней, от бацилл сибирской язвы и от вибриона Мечникова. Он использует для наблюдений инфекционный процесс, развивающийся в передней камере глаза, изучает отношение лейкоцитов к бактериям в висячей капле, исследует бактерицидную способность сывороток и других жидкостей животных, и все эти опыты дают убедительные доказательства его правоты. Чтобы окончательно

опровергнуть суждение о том, что лейкоциты захватывают не живых, а уже погибших микробов, Мечников получает культуры из фагоцитированных бактерий. Вместе с Хавкиным он изолирует при помощи капилляров отдельные фагоциты из экссудата, образовавшегося после введения голубям сибиреязвенной крови, и помещает эти фагоциты в капли бульона. Наблюдая под микроскопом за этими каплями, он констатирует рост фагоцитированных бацилл, а затем вирулентность полученных таким образом культур для животных.

В этих исследованиях Мечников категорически отвергает приписываемое ему мнение о том, что только фагоцитоз является защитным механизмом организма от инфекции. Во втором сообщении «Исследований по иммунитету» Мечников пишет: «Мне часто приписывали мысль, что я, доказывая существование фагоцитоза, отрицал все другие влияния, способствующие освобождению организма от наводняющих его микробов. Я всегда протестовал против этого утверждения».

В «Исследованиях по иммунитету» (первое сообщение) он указывает на сложный и комплексный характер иммунологической защиты организма: «Невосприимчивость к возбудителям инфекций должна рассматриваться как сложное явление, зависящее одновременно от физических, химических и биологических причин. В некоторых случаях невосприимчивость является следствием совместного действия этих факторов; в других — она зависит от одного из них».

Однако из биологических факторов невосприимчивости Мечников исключительное значение придавал фагоцитозу.

На международном гигиеническом конгрессе в Лондоне в 1891 г. произошел решительный бой между сторонниками клеточной и гуморальной теорий иммунитета. Бухнер, не отрицая феномена фагоцитоза и даже признавая его полезную роль в защите организма от микробов, утверждал вместе с тем, что значение фагоцитоза в защите организма ничтожно по сравнению с другими защитными факторами и прежде всего гуморальными. Он утверждал также, что лейкоциты привлекаются

только веществами, происходящими из мертвых микробов, и что, следовательно, фагоцитоз играет второстепенную роль.

Еще более резким было выступление Беринга, не только утверждавшего примат гуморальных факторов в защите организма, но и бросившего Мечникову упрек в том, что фагоцитарная теория иммунитета не дает ничего медицинской практике и препятствует успехам терапии. Мечников ответил на эти и другие возражения горячей речью, в которой привел многочисленные факты, в частности из своих последних работ, а также из работ других исследователей, ясно доказывающие наличие лейкоцитоза и фагоцитоза с первых часов заболевания, когда микробы еще бесспорно живы, и, наоборот, отсутствие фагоцитоза в случаях, когда при большом количестве погибших микробов имеет место отрицательный химиотаксис. Подтверждая данные Беринга о появлении в сыворотке животных, иммунизированных вибрионами, веществ, разрушающих в пробирке этих микробов, он утверждал вместе с тем, что эти вещества не имеют значения в защите вакцинированного организма, так как в таком организме вибрионы долго сохраняются и подвергаются фагоцитозу. Ру на этом конгрессе определенно высказался в пользу фагоцитарной теории. Лондонский конгресс показал, что фагоцитарная теория не только не повержена в прах, как казалось некоторым, но успешно отстаивает свои основные положения и что накопление фактов в области изучения иммунитета идет под углом зрения обеих теорий — фагоцитарной и гуморальной.

V

Наиболее серьезное возражение против фагоцитарной теории почти не привлекло к себе внимания на лондонском конгрессе. К этому времени были опубликованы исследования Беринга и Китазато (1890) о дифтерийном и столбнячном антитоксине, давшие несомненные доказательства роли гуморальных факторов в иммунитете. Их данные серьезно беспокоили Мечникова, хотя не было достаточных оснований считать, что они

могут служить основой для общей теории иммунитета. Сразу же после конгресса Мечников организовал исследования, имевшие целью установить, имеют ли данные Беринга общее значение и приложимы ли они к другим инфекциям. Опыты, поставленные с пневмоэнтеритом свиней, показали, что невосприимчивость в этом случае не связана с какими-либо антитоксическими свойствами сывороток. К такому же заключению пришли в лаборатории Мечникова Санарелли (1893) в опытах с мечниковским вибрионом и Исаев (1893) в опытах с пневмококком на кроликах. Подобные же данные были получены Пфейффером и Вассерманом в отношении холеры. Во всех этих опытах сыворотки иммунизированных животных обладали предохранительной способностью, но не обладали антитоксической способностью. Это обстоятельство и позволило считать, что открытие Беринга не имеет общего значения.

Вскоре после лондонского конгресса наметилась тенденция к сближению казавшихся столь непримиримыми фагоцитарной и гуморальной теорий иммунитета. Бухнер (1894) пришел к заключению, что бактерицидные вещества сыворотки — алексины являются продуктами лейкоцитов и что скопление лейкоцитов в месте внедрения микробов способствует защите организма, однако не вследствие фагоцитарной активности лейкоцитов, а благодаря выделению ими алексинов. Еще ранее Бухнера аналогичное воззрение было высказано Дени (1894). Беринг также пришел к выводу, что по меньшей мере активный иммунитет (в том числе и к столбняку) связан с жизнедеятельностью клеток организма.

В еще большей степени точка зрения, сближающая обе теории, проявилась в работах английских исследователей Генкина и Кэнтэка (1892), которые утверждали, что бактерицидные алексины продуцируются эозинофильными лейкоцитами и что бактерии, убитые этими алексинами, становятся затем добычей неэозинофильных лейкоцитов. Все это говорило о несомненном успехе фагоцитарной теории и об очевидной невозможности объяснить механизм иммунитета чисто гуморальными факторами.

Мечников, однако, выступил с развернутой критикой воззрений как Бухнера, так и английских исследователей.

Тенденция к примирению фагоцитарной и гуморальной теории была нарушена Пфейффером, опубликовавшим (1894) новые данные по изучению иммунитета свинок к холерному перитониту, в которых доказывалось бактерицидное действие перитонеального экссудата морских свинок, гипериммунизированных против холерного вибриона. Важность этих наблюдений состояла главным образом в том, что в них было дано доказательство бактерицидного действия экссудата не в пробирке, как это демонстрировалось многими работами, о которых речь шла выше, а в живом организме.

Мечников подверг данные Пфейффера детальному экспериментальному анализу. Он подтвердил правильность наблюдений Пфейффера, но дал им совершенно другое истолкование. Оказалось, что зернистое перерождение и разрушение холерных вибрионов зависит от веществ, освобождающихся вследствие разрушения находящихся в брюшной полости лейкоцитов и если предотвратить это разрушение, то не происходит и перерождения вибрионов, которые при этом поглощаются лейкоцитами. Правильность этих данных подтверждалась и экспериментами, в которых было доказано отсутствие внеклеточного разрушения вибрионов при введении их вакцинированным животным в переднюю камеру глаза, где отсутствуют фагоциты.

Эти данные позволили Мечникову на конгрессе в Будапеште в 1894 г. успешно парировать все нападки на фагоцитарную теорию, базировавшиеся на феномене Пфейффера. Изучение этого феномена продолжалось в лаборатории Мечникова и после конгресса. Его сотрудник Борде (1895) нашел, что способностью к бактериолизу обладает не только экссудат в брюшине, но и сыворотка иммунных животных. Это свойство, по Борде, оказалось связанным с двумя веществами — сенсибилизатором, обладающим протравливающим действием и термостабильным, и алексином, обладающим лизирующим действием и термолабильным. Эти данные сыграли большую роль в даль-

нейшем развитии иммунологии, дав основы для разделения действия антител и комплемента.

В последующих экспериментах Мечников показал, что феномен Пфейффера имеет место в брюшной полости крыс и кроликов, но не у карпа, в брюшной полости которого наблюдается отчетливо выраженный фагоцитоз введенных с иммунной сывороткой бацилл.

Пфейффер (1896) не согласился с трактовкой Мечниковым открытого им явления, а Абель (1896) нашел, что при введении бульона в брюшную полость свиней наблюдается и фагоцитоз и бактериолиз.

Тогда Мечников поручил Гарнье еще раз изучить этот вопрос. Весьма убедительными опытами Гарнье (1897) доказал правильность выводов Мечникова, которые были приняты большинством исследователей.

VI

Гуморальная теория накопляла, однако, все большее количество фактов в защиту своих положений. Обнаружение различных типов антител, открытие действия комплемента и особенно роли антитоксинов в иммунитете явились важными этапами в развитии гуморального направления. Мечников не игнорирует эти факты, а подвергает их тщательному изучению с позиций фагоцитарной теории. В работах, опубликованных еще до конгресса в Будапеште, он устанавливает наличие предохранительных свойств сыворотки при отсутствии в ней антитоксинов, причем это предохранительное действие сопровождается резко выраженной фагоцитарной реакцией. Ряд исследований, проведенных Ру и Вальяром (1894), констатирует участие фагоцитов в защите организма от микробов, продуцирующих сильные токсины, в частности от микробов столбняка, и вместе с тем отсутствие иммунитета, несмотря на наличие антитоксинов в крови. Эти наблюдения получают подтверждение в опытах Владимирова и Беринга, что заставляет последнего признать, наряду с антитоксическим и тканевой иммунитет.

Мечников вместе с Безредкой, Ру и другими подробно изучает взаимодействие токсинов и лейкоцитов. В опытах на различных животных устанавливается способность фагоцитов поглощать и уничтожать холерный и другие токсины, чем даются доказательства участия фагоцитарной реакции в защите организма не только от микробов, но и от токсинов.

Все эти данные позволяют думать, что даже там, где явления гуморальной защиты весьма демонстративны, фагоциты также участвуют в защите организма. Однако полученные материалы не дают объяснения происхождению защитных гуморальных факторов, позже получивших название антител. Этот вопрос продолжает волновать Мечникова. Исследования Пфейффера и Маркса (1898) обнаружили раннее появление антител в экстрактах селезенки вакцинированных против холеры животных. Уже через 48 часов после введения вибрионов, когда сыворотка еще не обладала защитными свойствами, они отчетливо обнаруживались в экстрактах селезенки. Аналогичные опыты Вассермана и Такаки (1898) с тифозным микробом обнаружили более раннее накопление антител в костном мозгу, селезенке, лимфатической системе и щитовидной железе. Подобное накопление не имело места в мозгу, почках, мышцах и тканях других органов. Мечников сразу же обратил внимание на то, что антитела образуются в органах, богатых фагоцитами, и сделал отсюда далеко идущие заключения. Он поручил Дейтчу подробно изучить этот вопрос, и Дейтч, подтвердив данные вышеназванных авторов, обнаружил также, что удаление селезенки через 3—5 дней после введения микробов заметно снижает продукцию антител. Результаты всех этих работ позволили Мечникову высказать гипотезу о том, что антитела продуцируются макрофагами кроветворных органов,— гипотезу, которая значительно позже получила всестороннее подтверждение.

Все эти исследования в еще большей степени сблизили фагоцитарную и гуморальную теории, но заключительным этапом этого синтеза явилось открытие опсонинов. Даниш и Лёклэ

утверждали, что опсонины действуют на бактерий. Мечников также наблюдал, что иммунная сыворотка активирует фагоцитоз, но полагал, что это действие обусловлено особыми «стимулинами», активирующими фагоциты. Ученики Мечникова, Савченко и Тарасевич (1902), наблюдали значительное усиление фагоцитоза эритроцитов и спирохет, если они предварительно обрабатывались соответствующими иммунными сыворотками.

Открытие опсонинов связало воедино процессы клеточной и гуморальной защиты организма. Спорить можно было уже не о наличии или отсутствии того или другого фактора защиты, а лишь об их удельном весе при той или другой форме инфекции. Основные принципы фагоцитарной теории и основные факты, на которых она базировалась, получили полное подтверждение. Стало очевидным, что фагоцитарная и гуморальная теории не противоречат, а дополняют друг друга. В своем труде «Невосприимчивость в инфекционных заболеваниях», изданном в 1901 г., Мечников пишет: «Часто думают, что изложенная мной теория основным образом противоречит теории боковых цепей или приемников, „рецепторов" Эрлиха. Я не могу с этим согласиться... Обе эти теории могут дополнять друг друга, но вовсе не противоречат по существу» (стр. 314—315).

В 1908 г. Мечникову вместе с Эрлихом была присуждена Нобелевская премия за исследования по иммунитету. Это было официальным, хотя и запоздалым, признанием фагоцитарной теории. Весь мир вынужден был признать эту теорию великого русского ученого, которую на Западе иронически называли «восточной сказкой».

Весь путь развития фагоцитарной идеи убеждает в глубокой справедливости высказывания Энгельса о форме развития естествознания. Энгельс писал: «Формой развития естествознания, поскольку оно мыслит, является *гипотеза*. Наблюдение открывает какой-нибудь новый факт, делающий невозможным прежний способ объяснения фактов, относящихся к той же самой группе. С этого момента возникает потребность в новых

способах объяснения, опирающегося сперва только на ограниченное количество фактов и наблюдений. Дальнейший опытный материал приводит к очищению этих гипотез, устраняет одни из них, исправляет другие, пока, наконец, не будет установлен в чистом виде закон» *.

Фагоцитарная теория и превратилась в подобный закон естествознания.

VII

Как указывалось выше, значение учения о фагоцитозе выходит далеко за пределы явлений иммунитета, и нет никакой возможности в рамках настоящей статьи подробно изложить дальнейшее развитие и современное состояние этого учения. Я ограничиваю поэтому свою задачу, в соответствии с материалом этого тома избранных произведений И. И. Мечникова, только изложением данных, характеризующих современное состояние узловых проблем мечниковской теории — защитной роли воспаления и фагоцитарной реакции, а также вопросов, непосредственно связанных с этими проблемами.

Учение о фагоцитозе выросло из изучения явлений воспаления. Существенный и первичный элемент воспалительного процесса состоит, по Мечникову, в реакции фагоцитов против вредных деятелей, и защитная роль воспаления обусловлена именно фагоцитозом. Фагоцитоз в воспалительной реакции является основным механизмом защиты на всех ступенях зоологической лестницы, у всех существ, имеющих мезодерму, включая человека. Это положение Мечникова нашло широкое признание среди русских ученых. Подвысоцкий, Богомолец, Сиротинин, Воронин и др. продолжили исследования Мечникова и представили ряд дополнительных доказательств защитной роли воспаления. На изучение этого вопроса зарубежными исследователями идеи и работы Мечникова также оказали решающее влияние.

* Ф. Энгельс. Диалектика природы, 1949, стр. 191.

Еще старые исследования Павловского (1892) свидетельствовали о том, что воспаление не только уничтожает, но и задерживает микробов в месте инокуляции.

В связи с учением Безредки о местном иммунитете рядом авторов были поставлены опыты с целью установить значение воспалительной реакции в возникновении местного иммунитета.

Было установлено, что внутрикожное введение бульона кроликам защищает их от смертельной инфекции стрептококком, если стрептококк вводится через 24 часа после бульона; если же микроб вводится вместе с бульоном, защитного действия не наблюдается. Подобные опыты показали, что местный иммунитет, вызванный фильтратом микроба, обусловлен воспалительным процессом и лишен специфичности.

В дальнейшем значение воспаления в иммунитете было изучено довольно детально многими авторами. Особое внимание привлекали три вопроса: 1) способность воспалительного процесса замедлять и предотвращать диссеминацию микробов по организму из места инокуляции, 2) способность очага воспаления фиксировать и аккумулировать микробов, циркулирующих в организме, и 3) механизм фиксации микробов в зоне воспаления.

Рядом авторов было обнаружено, что воспалительный процесс, вызванный алейронатом в брюшной полости животного, значительно замедляет проникновение в кровь гемолитического стрептококка и других микробов, введенных в очаг воспаления, причем это проникновение полностью подавляется, если микробы вводятся через 24 часа после алейроната.

При изучении распространения чудесной палочки из зоны воспаления, вызванного различными неспецифическими раздражителями, было найдено, что воспалительный процесс задерживает микробов в зоне воспаления и препятствует их поступлению в лимфатические узлы. Аналогичные результаты были получены в опытах с чужеродным белком и инертными частицами, а также с красками.

Все эти и другие подобные опыты показали, что воспалительный процесс сам по себе, безотносительно от того, протекает ли он в иммунном или не иммунном организме, препятствует диссеминации микробов по организму.

Нужно учесть, однако, что воспалительный процесс возникает не сразу после введения микроба даже в тех случаях, когда речь идет о микробе, вызывающем наиболее сильное воспаление, как, например, о стафилококке. Если микробы обладают большой инвазионной способностью, отдельные их экземпляры (или в других случаях значительная их часть) проникают в организм раньше, чем воспалительная реакция возникнет и станет настолько интенсивной, что сможет препятствовать диссеминации микробов. Некоторые опыты с пневмококками показали, что при реинфекции иммунного организма задержка микробов в месте инокуляции имеет место еще до развития воспаления и, следовательно, с ним не связана. Карпов (1939) объясняет наличием антител задержку антигена в месте введения у сенсибилизированного этим антигеном животного.

Скорость возникновения острой воспалительной реакции зависит от характера раздражителя. Например, желтый стафилококк или алейронат вызывают быстро развивающийся воспалительный процесс, и задержка микробов в зоне этого воспаления может наблюдаться уже через 30—60 минут после введения раздражителя. Гемолитический стрептококк, наоборот, вызывает медленнее протекающий воспалительный процесс, дающий возможность сравнительно свободного проникновения микробов в ток крови. Необходимо отметить и значение стадии воспалительного процесса (Аничков, 1930, Адо, 1938, Сиротинин, 1940). Первые этапы воспалительной реакции сопровождаются активной гиперемией и ускоренным током крови и лимфы. В этот период бактерии могут быстро уноситься с места введения, и эта стадия может скорее способствовать инфекционному процессу, чем замедлять его. Однако эта стадия весьма непродолжительна, и наступающие вскоре сосудистые расстройства и приток лейкоцитов препятствуют распространению инфекции.

Таким образом, в зависимости от интенсивности и скорости воспалительного процесса, вызываемого микробом, возникают препятствия для проникновения его в нижележащие ткани и кровь. Поскольку, однако, воспалительный процесс, вызванный микробом, никогда не возникает сразу же после внедрения микробов в ткань, а многие микробы проникают в ток крови через несколько минут после подкожного или внутрикожного введения, нужно признать, что воспалительная реакция является механизмом защиты, препятствующим диссеминации микробов, но вступающим в действие не сразу после внедрения микробов в организм, а по истечении некоторого времени. При ряде инфекций это оказывает, однако, весьма существенное влияние на течение инфекционного процесса. Например, при инфекции кожи стафилококком небольшие его количества, попадающие в кровь, не вызывают генерализованной инфекции, возможность же прорыва в ток крови больших количеств микробов после их размножения в месте проникновения в организм предотвращается воспалением.

Воспалительный процесс не только препятствует расселению микробов из зоны воспаления. Многочисленные исследования показывают, что воспалительный очаг фиксирует и аккумулирует инородные вещества и микробов, циркулирующих в крови. Это было обнаружено Тепловым и Доброхотовой (1932) с трипановой синькой, Нейманом (1947) с синькой, дифтерийным токсином и белком, Сэджгером и Микелом (1929) в опытах на кроликах с зеленым стрептококком, Чезнеем, Турнером и Хэлли (1928) с бледной спирохетой, Кетлом (1924) с туберкулезными бациллами и др.

Чужеродный белок также оказался способным аккумулироваться в воспалительной зоне. Аккумуляция введенного внутривенно лошадиного белка (сыворотки) более значительна в коже, чем в брюшной полости.

Еще при первом изложении теории воспаления Мечников указал на цепной характер воспалительной реакции и на необходимость изучать ее динамику. Он писал о том, что реакция

воспаления выполняется с помощью живой связи «между соединительнотканными клетками, элементами эндотелия и лейкоцитами, которые все вместе образуют как бы живую цепь, выполняющую главную роль в воспалении у позвоночных» *. Представление о цепном характере процессов, возникающих при внедрении в организм возбудителей инфекционных болезней, наиболее полное развитие получило в работах Давыдовского (1932).

Болезнь, по Давыдовскому, развивается самодвижением вследствие того, что каждый возникающий патологический процесс приводит к развитию нового, который сменяется последующим патологическим процессом. Хотя отрицание Давыдовским роли микроорганизма как движущего фактора всей этой цепи не может быть принято, нужно согласиться с ним в том, что возникающие один за другим патологические процессы не обусловлены непосредственным действием возбудителя. Воздействуя на ткани, микроб может освобождать вещества, порождающие патологические процессы. Это и имеет место при воспалении.

Согласно Менкину (1948), при воспалительном процессе из тканей освобождаются три вещества: 1) лейкотаксин — кристаллический полипептид, увеличивающий проницаемость капилляров и обладающий способностью привлекать полиморфноядерные лейкоциты в очаг воспаления; 2) псевдоглобулин, действующий на костный мозг и вызывающий полиморфноядерный лейкоцитоз, и 3) токсический эйглобулин, который был назван некрозином и который вызывает некрозы воспаленной ткани. В ранней стадии воспаления, когда водородное число равно 7 или более, преобладают полиморфноядерные лейкоциты. В более поздней стадии наблюдается ацидоз вследствие распада углеводородов, водородное число падает и появляются макрофаги. Перечисленные вещества обусловливают основные фено-

* Лекции о сравнительной патологии воспаления. Избр. биол. произв., изд. АН СССР, 1950, стр. 644.

мены, наблюдающиеся при воспалении. Благодаря нарушению проницаемости капилляров лейкотаксином в зоне воспаления появляются фагоциты и экссудат, содержащий антитела, алексин и фибриноген. Коагуляция содержащегося в этом экссудате фибриногена приводит к закупорке фибрином межклеточных пространств. Эта «лимфатическая блокада» и задерживает диссеминацию инфекционного агента.

Таким образом, цепь процессов при воспалительной реакции, о которой писал Мечников, оказывается весьма сложной.

Лейкоциты, в изобилии скопляющиеся в зоне воспаления, образуют своеобразный вал, который не только препятствует микробам проникнуть в другие области организма, но и активно их уничтожает. Повышение капиллярного давления и проницаемости капилляров, имеющее место при воспалении, вызывает увеличение количества жидкости, проникающей через эндотелий капилляров, а также обогащение воспалительной зоны содержащимися в крови веществами, в том числе и антителами, как нормальными, так и иммунными, вероятно, также и алексином. Антитела, воздействуя на бактерий, делают их более доступными клеточным факторам защиты и, возможно, агглютинируя бактерии, задерживают их в зоне воспаления. Антитела, кроме органов, которые фиксируют антиген, образуются также местно в зоне воспаления, причем в месте воспалительной реакции, вызванной инокуляцией антигена, они образуются раньше, чем в других частях организма.

Роль алексина в защитном действии воспаления пока еще не изучена. Однако априорно можно предполагать, что как алексин, так и другие неспецифические факторы защиты (беталин и пр.) могут концентрироваться в зоне воспаления по указанным выше причинам и, следовательно, играть роль в том сложном механизме защиты, который обусловлен воспалительной реакцией. Необходимо учесть и влияние алексина на фагоцитоз. В отсутствие алексина лейкоциты не проявляют химиотаксиса. Алексин, как показали исследования последних

лет, значительно усиливает фагоцитоз, воздействуя на процессы метаболизма в лейкоцитах (Делоней и Пажэ).

В иммунном организме удельный вес всех этих факторов может быть иным. Иммобилизация бактерий в этом случае может быть обусловлена наличием антител и происходит немедленно после введения бактерий в организм. Нарушение проницаемости капилляров может быть очень ранним явлением в воспалительной реакции, и благодаря этому накопление антител в месте инокуляции микроба может предшествовать другим воспалительным явлениям.

Все эти данные показывают, что воспалительная реакция является своеобразным сложным барьером, локализующим микроба в месте его инокуляции, препятствующим его диссеминации по организму и уничтожающим его в месте его внедрения. Защитная функция воспаления и большая роль фагоцитоза в воспалительной реакции бесспорны для всех исследователей.

Необходимо отметить, что воспаление не всегда бывает благом для организма. Развиваясь в важных для жизни органах, воспалительный процесс может вызвать столь значительные нарушения, что они окажутся опасными для жизни.

Не всегда также защитный характер воспалительной реакции оказывается достаточным, чтобы предохранить организм от инфекции, иногда смертельной. Фагоцитарная защита, по Мечникову, развивается по закону естественного подбора и не является приспособлением, достигшим совершенства.

VIII

Фагоцитарная реакция, по Мечникову, может быть разделена на несколько этапов: 1) выхождение лейкоцитов из сосудов и скопление их вокруг проникшего в организм инфекта, 2) поглощение микробов фагоцитами и 3) переваривание фагоцитами поглощенных микробов. Выхождение лейкоцитов из сосудов обусловлено чувствительностью лейкоцитов к химическим раздражениям — их химиотаксисом и способностью к самостоятельному движению.

Эмиграция лейкоцитов из сосудов была описана еще до работ Мечникова. Уоллер описал ее в 1848 г. В 1863 г. Реклинкгхаузен наблюдал в роговице лягушки, которой была введена в лимфатический мешок суспензия киновари, блуждающие клетки с частицами этой краски, а в 1867 г. Конгейм детально описал эмиграцию лейкоцитов при воспалении и их способность захватывать краску. Однако способность лейкоцитов к самостоятельному движению оспаривалась многими.

Шкляревский в 1861 г. в своей диссертации «О прохождении белых кровяных шариков сквозь коллоидные перепонки» писал: «Имея сколько-нибудь удовлетворительное физическое объяснение экстравазации кровяных телец, объяснять этот процесс „произвольным" движением последних — значит подавать руку тому научному мистицизму, который под всевозможными масками еще и теперь прокрадывается в светлую область физического понимания природы». С другой стороны, Лавдовский (1881, 1883) доказывал, что лейкоциты обладают активным движением и могут «пробуравливать» сосудистую стенку.

Исследования Мечникова внесли полную ясность в этот вопрос и дали бесспорные доказательства способности лейкоцитов к активному движению и наличия у них положительного и отрицательного химиотаксиса по отношению к микробам.

Химиотаксис лейкоцитов был затем изучен Габричевским (1894), Массаром (1892), Борде (1895) и др. по отношению к самым разнообразным веществам. Было найдено, что лейкоциты обнаруживают положительный химиотаксис к порошкообразной меди и к ртути, но не к золоту и железу, что убитые бактерии и экстракты обнаруживают химиотаксическое действие на лейкоциты. Вместе с тем было найдено, что и продукты распада клеток тканей и даже самих лейкоцитов также обладают положительным химиотаксическим действием.

Была установлена также некоторая зависимость химиотаксиса лейкоцитов от химической природы вещества. Так, например, оказалось, что лейкоциты приближались к частицам MnO_2

в 2,4 раза чаще, чем к частицам $MnSiO_3$, причем последние поглощались в количестве, в 20 раз меньшем, чем первые.

В первые годы опыты по изучению химиотаксиса производились таким образом, что животному под кожу вставлялись стеклянные капилляры, содержавшие исследуемые вещества или бактерий, и по количеству проникших в капилляры лейкоцитов судили о степени химиотаксиса. Эта методика вызвала возражения, так как была показана возможность пассивного занесения лейкоцитов в открытый конец стеклянной трубочки под действием капиллярных сил, осмотических токов и т. п. Поэтому в более новых работах для изучения химиотаксиса применялась другая методика, свободная от этих недостатков. Основу этой методики составляет непосредственное микроскопическое наблюдение химиотаксиса в культуре ткани или в капле крови. При этом наблюдении вычерчивается при помощи рисовального прибора кривая движения лейкоцита к исследуемому объекту, и отношение кратчайшего расстояния между ними к длине записанной кривой является коэффициентом химиотропизма (Мак-Кечин, 1934). При отрицательном химиотаксисе коэффициент пишется с отрицательным знаком. Опыты, поставленны е с помощью этой методики, полностью подтвердили наблюдения Мечникова о существовании положительного и отрицательного химиотаксиса и о влиянии среды на явление химиотаксиса.

В настоящее время исследовано большое количество различных веществ на способность их вызывать положительный или отрицательный химиотаксис. Сводка основных материалов по этому вопросу недавно представлена Адо *, и поэтому нет необходимости подробно останавливаться здесь на этом. Отметим только, что одинаковый химиотаксис могут вызывать вещества самого различного состава и что существует зависимость химиотаксиса от степени концентрации растворенного вещества. Одно и то же вещество может оказывать различное

* Сборник научных трудов Казанского института эпидемиологии и микробиологии, 1949, вып. 1.

химиотаксическое действие в зависимости от его концентрации, как это, например, было показано в опытах с антигенами туберкулезной бактерии. Интересно отметить, что, в то время как определенные бактерии вызывают положительный химиотаксис (например, бактерии брюшного тифа в опытах Поповой, 1936), выделенные из них антигены вызывают отрицательный химиотаксис (Буавен, Делоней, 1945, и др.).

Механизм химиотаксиса многократно служил предметом специальных исследований. Некоторые авторы придают особое значение в этом механизме силам поверхностного натяжения. Этот взгляд связан с работами ряда русских исследователей, изучавших поглощение микробов лейкоцитами (Савченко, 1910, Чистович, 1899, и др.). Согласно их данным, первой стадией этого процесса является аттракция объекта фагоцитоза к лейкоциту. Он как бы приклеивается к поверхности лейкоцита и затем погружается в протоплазму. Это явление воспроизводится и при 0°, а также при разрушении лейкоцитов продолжительным встряхиванием. Сила аттракции значительно увеличивается при обработке объекта фагоцитоза специфической сывороткой.

В этом случае объект не может быть оторван от поверхности лейкоцита струей физиологического раствора поваренной соли в количестве 10—20 см^3, падающей с высоты 1 см, в то время как не обработанный специфической сывороткой объект отрывается от лейкоцита 1—2 см^3 раствора соли. Микроскопическое исследование аттракции и поглощения различных объектов лейкоцитами дало Савченко и сотрудникам доказательство участия в этих процессах сил поверхностного натяжения.

При погружении объекта фагоцитоза в протоплазму лейкоцита они наблюдали приподнятие периферического слоя лейкоцита и образование мениска, подобно тому как это наблюдается при погружении в воду стеклянной палочки.

Данные русских авторов о роли поверхностного натяжения в фагоцитарной реакции были приняты многими исследова-

телями в разных странах не только для объяснения поглощения лейкоцитами микробов, но и для объяснения химиотаксиса.

Уэллс (1920) сравнил движение лейкоцитов, амёб и капель, взвешенных в жидкой среде. При понижении каким-либо веществом поверхностного натяжения на одной стороне капельки поверхность в этом месте выпячивается вперед и содержимое капли течет в образовавшееся выпячивание, остальная же часть стягивается и, таким образом, капелька передвигается к объекту, вызвавшему уменьшение поверхностного натяжения. Наоборот, если какое-либо вещество вызывает повышение поверхностного натяжения, то край клетки или капли в этом месте стягивается с большей силой, чем в других местах, и содержимое течет к менее стянутому краю, что и вызывает удаление от объекта, вызвавшего повышение поверхностного натяжения.

Исходя из этих данных, Уэллс объясняет движение лейкоцитов к месту повреждения тканей понижающим поверхностное натяжение действием веществ, образующихся на месте клеточного повреждения или инфекции и диффундирующих через ткани к стенкам капилляров. Аналогичным образом Уэллс объясняет и общий лейкоцитоз, имеющий место при многих инфекционных заболеваниях. Однако процессы, имеющие место при фагоцитозе, нельзя свести только к изменению поверхностного натяжения. Известно, что при фагоцитозе меньшие частицы захватываются менее быстро, чем частицы определенной оптимальной величины, а это не соответствует представлению о решающей роли в этом процессе поверхностного натяжения. Неясным остается механизм фагоцитоза химически индифферентных и нерастворимых тел — частичек угля, кармина, каменной пыли и т. п. Если же и допустить, что эти частицы наносят фагоциту при непосредственном с ним соприкосновении какое-то поражение, вызывающее изменение поверхностного натяжения, то все же остается неясным, почему лейкоцит движется в направлении этих частиц, не выделяющих в окру-

жающую среду каких-либо веществ, могущих достигнуть лейкоцита.

Имеются и прямые доказательства отсутствия прямой зависимости между химиотаксисом и силами поверхностного натяжения. Так, наблюдения Черниковой (1935) установили, что весьма поверхностно активная масляная кислота вызывает меньший химиотаксис, чем менее активная муравьиная кислота. Таким образом, нельзя принять эту точку зрения, сводящую сложное биологическое явление к чисто физическому процессу.

Некоторые исследователи объясняют силами поверхностного натяжения и фазу поглощения лейкоцитами фагоцитируемых объектов Мадд и сотрудники (1929, 1930) в ряде исследований установили определенные соотношения между изменениями поверхности различных бактерий, вызванными нормальными и иммунными сыворотками, и готовностью этих бактерий к фагоцитозу. Было найдено, что после обработки гомологичными иммунными сыворотками столь различные субстраты, как кислотоустойчивые бациллы, овечьи эритроциты и нагруженные белком коллоидные частицы, приобретают общие свойства в отношении способности смачивания и аттракции. С возрастанием этих свойств возрастает и готовность к фагоцитозу.

Доказательством правильности своей концепции Мадд считает также и наблюдения над незавершенным фагоцитозом. В тех случаях, когда реакция фагоцитоза протекает в присутствии незначительного количества антител, можно наблюдать, что бактерии тесно соприкасаются с поверхностью лейкоцитов, но не погружаются в них. Он полагает, что здесь из-за недостаточной сенсибилизации бактерий происходит недостаточное изменение свойств их поверхности. Добавочное прибавление имунной сыворотки вызывает необходимые изменения и наступает поглощение бактерий лейкоцитами.

Эта точка зрения Мадда и других авторов, объясняющая фазу поглощения в реакции фагоцитоза силами поверхностного натяжения, не может быть принята в настоящее время. Анализ сил поверхностного натяжения между лейкоцитом и фагоцити-

руемым объектом показывает, что полное погружение объекта в протоплазму лейкоцита не может быть обусловлено только взаимодействием указанных сил и что для этой цели необходимо приложение еще дополнительной энергии (Адо, 1949). Поверхностное натяжение, конечно, изменяется при акте фагоцитоза и оказывается неодинаковым в различных стадиях взаимодействия фагоцита и поглощаемого объекта (Попова, 1941), но это не причина поглощения, а сопровождающее его явление.

Несомненно, что фагоцитоз сопровождается целым рядом физико-химических изменений и фагоцита и поглощаемого объекта. Многие физико-химические факторы определяют собою течение этого процесса. Так, например, в процессе поглощения фагоцитами микробов и других частиц отмечено значение вязкости протоплазмы лейкоцитов. Она варьирует в зависимости от температуры, и в соответствии с этим было обнаружено, что при низких температурах не происходит поглощения частиц, фиксированных на поверхности фагоцита. Температурный коэффициент фагоцитоза заметно возрастает при температурах, сопровождающихся уменьшением вязкости протоплазмы. Усиливающее фагоцитоз действие температуры было указано еще Мечниковым.

В ряде исследований отмечено также значение для фагоцитарной реакции электрического заряда фагоцита и объекта. Так, Адо (1931) показал, что поверхностный электрокинетический потенциал лейкоцитов морской свинки, взвешенных в сыворотке или экссудате, уменьшается во время фагоцитоза эритроцитов, и это наблюдается в различных стадиях фагоцитоза.

Все эти физико-химические процессы отнюдь не определяют собою фагоцитарного акта, который является биологическим явлением и не может быть сведен к физико-химическим закономерностям. Положение Мечникова, рассматривающего фагоцитарный акт как особую форму возбуждения фагоцита, продолжает и сейчас сохранять свое значение.

Судьба поглощенного фагоцитом объекта зависит от природы последнего. Если он способен перевариваться, то наступает быстрое разрушение его клеточными ферментами. Если этот объект является живым, он должен быть раньше убит. Смерть микробов, наступающая внутри лейкоцита, может быть констатирована химическими реакциями, отличающими живую протоплазму от мертвой. Окрашивая лейкоциты с находящимися в них микробами везувином, как это делал Мечников, можно видеть, что вначале, когда микробы живы, они вовсе не окрашиваются, а через накоторое время, когда они уже погибли в лейкоците, окрашиваются в коричневый цвет. Вместо везувина можно воспользоваться эозином, который также не будет окрашивать живых микробов, но прокрасит фагоцитированных и убитых.

Вопрос о причинах смерти микроба внутри лейкоцита изучен недостаточно. Пищеварительные ферменты лейкоцитов не могут играть в этом значительной роли. Весьма вероятно участие в этом процессе лейкинов, веществ, обнаруженных в лейкоцитах и обладающих антибактериальным действием. Во всяком случае в лейкоците должны быть вещества, убивающие микробов и отличные от пищеварительных ферментов. Доказательством того, что переваривается только убитый микроб, могут служить наблюдения над микробами, которые в живом состоянии захватываются лейкоцитами, но не перевариваются ими, а будучи прибавлены к лейкоцитам в мертвом состоянии, захватываются и перевариваются. К числу таких микробов принадлежат гонокок и другие.

Переваривание микробов внутри лейкоцитов совершается, как и предполагал Мечников, при помощи пищеварительных ферментов. Эти ферменты изучались многими авторами (Черноруцкий, 1911; Вильдштеттер, 1937 и др.). Подробно изучены протеазы лейкоцитов, причем установлено, что протеолитические ферменты макрофагов отличаются от протеолитических ферментов микрофагов, как это и утверждал Мечников. В макрофагах триптазы и катепсин обнаруживаются только в ничтожных количествах. Микрофаги же весьма богаты протеиназами и

содержат целый комплекс ферментов типа триптаз. Они содержат также катепсин и фермент типа пепсина. Среди комплекса триптаз микрофагов имеются как ферменты, активируемые энтерокиназой, так и не активируемые ею, а также прочно связанные с белками клеток и освобождающиеся только после обработки их папаином.

Из других ферментов в лейкоцитах найдены: мальтаза, амилаза, каталаза, нуклеаза, оксидазы и пероксидазы, липаза и др. Интересен энзим, обнаруженный Дюбо (1937), изменяющий способность пневмококков окрашиваться по Граму. Главный комплекс ферментов, которым располагают лейкоциты, позволяет им переваривать вещества весьма разнородного строения.

Одно из первичных изменений в фагоцитируемой клетке было обнаружено еще Мечниковым. Это — ацидоз, наступающий при фагоцитозе. Богомолец и Медведева (1927) подтвердили это наблюдение Мечникова и нашли, что pH внутри фагоцитирующей клетки колеблется от 6,8 до 3,0.

Процесс фагоцитоза сопровождается изменением обмена веществ фагоцита. Количество кислорода, поглощаемого лейкоцитами при фагоцитозе, заметно увеличивается. Так, увеличение поглощения кислорода наблюдал в опытах с лейкоцитами собаки и морских свинок Адо (1933). При фагоцитозе микробов лейкоцитами собаки Больрайдис и Жерар (1933) наблюдали очень резкое увеличение дыхания, более чем в 2 раза превышавшее норму.

Существенные изменения претерпевает при фагоцитозе углеводный обмен лейкоцитов. Содержание гликогена в фагоцитах примерно в два раза больше, чем в лейкоцитах крови. Возможно, что накопление гликогена представляет собой предварительную стадию изменения обмена и сопровождается затем гликолизом, освобождающим энергию, необходимую для движения фагоцита и для самого акта фагоцитоза. Эта точка зрения подтверждается угнетением фагоцитоза теми веществами, которые подавляют гликолиз (монойодуксусная кислота, фтористый натрий). Все эти данные свидетельствуют о том, что процесс

возбуждения фагоцитирующей клетки сопровождается весьма значительными сдвигами ее обмена.

Фагоцитарный акт определяется, однако, не только качествами фагоцита, но и свойствами микроба и условиями среды. Не все захваченные лейкоцитами микробы убиваются и перевариваются. Гонококки, например, не убиваются и не перевариваются лейкоцитами. Фагоцитоз гонококков является для организма скорее вредным, чем полезным явлением. Лейкоциты защищают гонококков от бактерицидных веществ слизистой оболочки мочеиспускательного канала и от лечебных препаратов. Многие ультравирусы не убиваются лейкоцитами, хотя некоторые из них и захватываются ими.

Некоторые микробные продукты вызывают не положительный, а отрицательный химиотаксис. Чистович (1899) наблюдал различное отношение фагоцитов к вирулентным и невирулентным диплококкам. Его опыты показали, что вирулентные диплококки противостоят фагоцитозу благодаря особым выделяемым ими веществам, которые были названы антифагинами и не обнаруживались у невирулентных диплококков. Соответствующие данные были представлены также Байлем в его опытах с агрессинами и в старых исследованиях Вальяра и сотрудников, наблюдавших, что инъекция малых количеств столбнячного токсина вместе со спорами столбняка защищает споры от фагоцитоза.

При изучении фагоцитоза стрептококков было показано, что невирулентные стрептококки фагоцитируются лейкоцитами в присутствии нормальной сыворотки, а вирулентные либо совсем не фагоцитируются, либо только в незначительной степени. Фагоцитоза не было и в том случае, когда вирулентного стрептококка убивали нагреванием и отмывали от жидкой части среды. Эти опыты показали, что резистентность к фагоцитозу может быть обусловлена не только выделяемыми микробом продуктами, но и свойствами самой микробной субстанции.

При изучении механизма устойчивости стрептококков к фагоцитозу было установлено также, что она обусловлена

неспособностью некоторых штаммов адсорбировать антитела, способствующие фагоцитозу, т. е. опсонины. Невирулентные легко фагоцитируемые пневмококки хорошо адсорбируют опсонины из соответствующей сыворотки, у вирулентных же эта способность падает сообразно повышению вирулентности и понижению фагоцитируемости. Экстракты из вирулентных пневмококков задерживают действие опсонинов.

В дальнейших исследованиях было установлено значение капсулы для резистентности микробов к фагоцитозу. При введении морским свинкам бацилл сибирской язвы, как бескапсульных, так и имеющих капсулу, наблюдалось, что лейкоциты захватывали бескапсульных бацилл, оставляя капсульных нетронутыми даже в том случае, если они находились рядом с бациллами, имеющими капсулу.

Это явление оказалось связанным с тем специфическим углеводом, который имеется в капсулах многих микробов и обусловливает их вирулентность. В смеси сыворотки с лейкоцитами авирулентные пневмококки не давали роста, но вирулентные размножались. При прибавлении к этой смеси специфического углевода авирулентные пневмококки, подобно вирулентным, приобретали способность к росту. Таким образом, специфический углевод защищал их от фагоцитоза.

Было отмечено также, что молодые культуры (6—10-часовые) пневмококка и стрептококка могут быть относительно резистентными к фагоцитозу, в то время как культивируемые более длительное время фагоцитируются легко. Это свойство также оказалось связанным с наличием капсулы у молодых культур, утрачиваемой при дальнейшем культивировании стрептококка.

Помимо свойств фагоцитируемого объекта для осуществления фагоцитоза большое значение имеют и условия среды.

Существенное влияние, как указывалось выше, оказывает на фагоцитоз температура. Температурный оптимум фагоцитоза соответствует температуре тела животного. Лейкоциты чело-

века наиболее активны в этом отношении при 37°, морской свинки — при 39°, курицы — при 40° и т. д. При более низкой или более высокой температуре способность лейкоцитов к фагоцитозу уменьшается. Лейкоциты холоднокровных животных не имеют температурного оптимума фагоцитоза, или, вернее, он определяется очень широкими температурными границами: лейкоциты лягушки, например, оказываются одинаково активными при разных температурах.

Некоторые данные указывают на изменение фагоцитарной реакции под влиянием осмотического давления. Гипотонический раствор NaCl в небольшой концентрации увеличивает поглощение туберкулезных бацилл человеческими лейкоцитами. При уменьшении концентрации соли ниже 0,6% происходит ослабление фагоцитарной реакции. Заметное подавление фагоцитоза имеет место в гипертонических растворах.

Многими авторами наблюдалось усиление фагоцитоза в зависимости от некоторых химических веществ. Так, усиливают фагоцитоз растворимые в жирах вещества, равно как и разнообразные окислители, а также соли кальция и магния. При отсутствии электролитов фагоцитоз не происходит (Савченко). Холестерин ослабляет фагоцитоз, но это действие холестерина парализуется лецитином. Соли калия активируют фагоцитоз, в то время как соли стронция и бария не активны в этом отношении. Хинин резко ослабляет фагоцитарную деятельность лейкоцитов. Он действует даже в концентрации 0,001%. Другие алкалоиды — морфин, кокаин, атропин — оказываются гораздо менее активными. Например, 2%-ный раствор морфина не оказывает действия на фагоцитоз.

Таким образом, самые разнообразные вещества могут влиять на процесс фагоцитоза. К сожалению, большинство приведенных наблюдений сделано при изучении фагоцитоза в пробирке и очень немногие из них могут помочь пониманию тех процессов, которые регулируют фагоцитоз в организме.

IX

Вопрос о регуляции фагоцитоза в организме представляет не только теоретический, но и большой практический интерес, так как искусственное усиление нормально присущей фагоцитам способности поглощать микробов несомненно сопровождалось бы и увеличением сопротивляемости организма в отношении этих микробов.

Поэтому особое значение имеют работы ряда советских авторов, установивших некоторые механизмы, регулирующие фагоцитоз в организме и прежде всего связь фагоцитарной реакции с деятельностью нервной системы организма.

Голодец и Пучков (1939—1948) показали, что перфузионная жидкость, собранная во время раздражения симпатического нерва, повышает фагоцитарную способность лейкоцитов лягушки в отношении кармина и туберкулезных палочек в 3—4 раза. Опыты с перфузатом из сердца лягушки, взятым во время раздражения блуждающего нерва, обнаружили угнетающее фагоцитоз действие. Подобное же угнетающее действие обнаруживали растворы ацетилхолина и адреналина. Сильно разведенные растворы адреналина, как правило, повышали фагоцитоз.

Эти данные позволяют думать, что медиаторы вегетативной нервной системы, выделяясь в кровь и приходя в соприкосновение с лейкоцитами, оказывают влияние на фагоцитарный акт, осуществляя таким образом регуляцию фагоцитоза нервной системой. Специальные опыты показали, что медиаторы действуют на лейкоциты и что обработка ими микробов не влияет на фагоцитоз. Наблюдения Голодец и Пучкова получили дальнейшее подтверждение в работе Титовой (1946). То обстоятельство, что чувствительность лейкоцитов к адреналину оказалась в 3000 раз выше чувствительности сердца лягушки, в 300 000 раз выше чувствительности спинных мышц пиявки и в 600 000 раз выше чувствительности изолированной кишки кошки, дало право автору утверждать, что действие на лейкоциты ве-

ществ идентичных или близких к медиаторам, носит специфический характер. Шаврова (1935), изучая изменения фагоцитарной активности лейкоцитов под влиянием гормонов, обнаружила значительное усиление активности полинуклеаров и моноцитов под влиянием гормона щитовидной железы. Это усиление сохранялось в течение 5—6 дней. Интересно отметить, что, согласно наблюдениям Правдич-Неминского и Жилинской (1930), фагоцитарная способность лейкоцитов у утомленных животных уменьшается на 10—40%.

Установленное Голодец и Пучковым влияние медиаторов на фагоцитоз дало повод Головковой (1947) изучить влияние болевого раздражения на фагоцитарную деятельность лейкоцитов. Соответствующие опыты показали резкое увеличение фагоцитарной активности сразу же после болевого раздражения и падение ее через 20 мин. после прекращения раздражения. Вместе с тем была испытана и возможность выработки условного рефлекса на основе этих изменений фагоцитарной активности. Условный рефлекс (звонок за 5 сек. до начала и до конца болевого раздражения) вырабатывался около 40 дней. Повышение активности фагоцитоза, наблюдавшееся по истечении этого срока при воздействии одного звонка, составляло 23%. Эти опыты подтверждают гипотезу о роли условных рефлексов в иммунитете. Метальников (1926) и его сотрудники показали возможность получения условно-рефлекторных изменений общего количества лейкоцитов крови, лейкоцитарной формулы, клеточной реакции в брюшной полости и титра антител. Хотя эти исследования были подтверждены рядом авторов (Выгодчиков и Барыкина, 1927, и др.), другие не получили удовлетворительных результатов (Островская, 1930, Копелов с сотрудниками, 1935 и др.). Однако последние авторы преимущественно изучали влияние условно-рефлекторного раздражителя на выработку антител, а не на фагоцитарную активность лейкоцитов в организме, как это было сделано Головкиной.

Бенетато и сотрудники изучали влияние нервной системы на фагоцитоз у нормальных и иммунизированных собак. При

перерезке спинного мозга в шейной области наблюдалось значительное снижение или даже подавление фагоцитарной реакции, а при раздражении фарадическим током гипоталамической области фагоцитарная реакция усиливалась.

Все эти материалы наглядно показывают, что подвижные и, казалось бы, изолированные клетки, каковыми являются лейкоциты, не автономны в своей фагоцитарной активности, а связаны со средой организма целым рядом регуляторных механизмов. Особенно важно установление роли нервной системы в фагоцитарной активности таких «изолированных» клеток. Установление этого факта не только развивает далее учение Мечникова с позиций нервизма, столь блестяще аргументированных великим нашим физиологом И. П. Павловым, но и наносит тяжелый удар вирховианским взглядам об автономности различных клеточных территорий. Работы К. М. Быкова, весьма расширившие наши представления о связи коры головного мозга с внутренними органами, открывают широкие возможности дальнейшего изучения роли нервной системы в фагоцитарных явлениях. Особый интерес представляют в этом отношении данные, устанавливающие связь коры головного мозга с таким важным фагоцитарным органом, каким является селезенка.

Эти данные указывают на ту роль, которую играет кора головного мозга в регуляции фагоцитарной деятельности.

В связи с вышеизложенным нельзя не отметить, что Мечников еще в 1892 г. учитывал возможную роль нервной системы в защите организма от инфекции. В «Лекциях о сравнительной патологии воспаления», перечисляя факторы, играющие роль в защитной воспалительной реакции, он писал: «Наконец, является еще иная чувствительность, именно чувствительность нервных элементов, которые присоединяются к фагоцитному и сосудистому аппаратам, чтобы облегчить реакцию против вредных деятелей»*.

В регуляции фагоцитоза в иммунном организме существенное значение имеют и антитела.

* Избр. биол. произв., изд. АН СССР, 1950, стр. 642.

Как указывалось, еще в первых своих исследованиях по фагоцитозу Мечников и Борде заметили, что фагоцитарная активность лейкоцитов в имунной сыворотке выше, чем в нормальной, и объяснили это явление специфическим свойством иммунных сывороток, содержащих особые «стимулины», активирующие лейкоциты. Габричевский (1894) также наблюдал, что иммунная противодифтерийная сыворотка понижает чувствительность лейкоцитов к дифтерийному токсину и тем самым усиливает фагоцитоз. Дальнейшие шаги в изучении этого вопроса сделали Дени и Лёклэ (1895), установившие, что фагоцитоз свойственен лейкоцитам как нормального, так и иммунного животного, но резко усиливается, если лейкоциты нормального или иммунного животного смешать с иммунной сывороткой. Они полагали, что влияние сыворотки обусловлено не стимулирующим ее действием на лейкоциты, а воздействием на микробов, благодаря чему понижается резистентность последних к фагоцитозу. Хотя их наблюдения были в основном подтверждены Савченко (1901) и др., все же данных, бесспорно подтверждающих это заключение, в указанных работах представлено не было.

Как известно, этот вопрос был разрешен Райтом и Дугласом (1903), применившими в своих исследованиях технику количественного изучения фагоцитоза. Результаты этих опытов показали, что в сыворотке имеется фактор, названный опсонином, стимулирующий фагоцитоз и действующий не на лейкоциты, как предполагал Мечников, а на бактерий, что получило подтверждение во всех последующих работах.

То обстоятельство, что опсонин нормальной сыворотки разрушается при нагревании до 60° и в значительной степени теряет свою активность при действии света и даже при хранении в темноте в течение нескольких дней, заставило исследователей поставить вопрос о тождестве или различии нормальных опсонинов и алексина.

Изучение специфичности нормальных опсонинов дало разноречивые результаты. Поскольку ряд авторов утверждал, что нормальные опсонины обладают специфическим действием,

которое, как известно, отсутствует у алексина, вопрос о тождестве этих субстанций остался нерешенным. В последующем, однако, было выяснено, что опсоническое действие в нормальных сыворотках обусловлено не только алексином, но и нормальными антителами, что и объяснило указанные выше противоречия.

В настоящее время есть все основания полагать, что опсоническая способность нормальных сывороток обусловлена комплексным действием двух субстанций — термостабильной специфической, имеющейся в сыворотке в незначительном количестве и, повидимому, тождественной нормальным антителам, и термолабильной неспецифической, повидимому, тождественной алексину.

Дальнейшим шагом вперед в изучении фагоцитоза в иммунном организме явилось открытие Савченко (1901) опсонинов иммунных сывороток, позже названных тропинами.

Нейфельд и Римпо (1904), изучая фагоцитоз стрептококков и пневмококков и опсоническое действие специфических к ним сывороток, пришли к заключению, что это действие обусловлено особым антителом, которое они назвали *тропином*. Это тело отличается, по их мнению, как от опсонинов, так и от других антител иммунных сывороток тем, что оно термостабильно и не разрушается от нагревания при 60°; кроме того, оно более устойчиво в сравнении с опсонином при хранении в стерильных условиях. При иммунизации животного бактериями и эритроцитами опсоническое действие его сыворотки резко возрастает, что обусловлено увеличением содержания тропинов; однако этот процесс не идет параллельно с увеличением количества соответствующих сенсибилизаторов (амбоцепторов), и длительным нагреванием при 60° иногда удается разрушить амбоцептор, оставив нетронутым тропин. Наконец, тропин не извлекается целиком соответствующим антигеном при 0°, в то время как амбоцептор извлекается при этих условиях нацело.

В дальнейшем взгляды Нейфельда на тропины как на особые, отличные от других антитела не получили признания. Сав-

ченко и др. представили доказательства тождественности тропинов с обычными антителами сыворотки. Различие в титре тропинов и амбоцептора в одной и той же сыворотке объясняется не различием этих антител, а свойствами антигенов, применяемых для их расп знавания. Холерный вибрион растворится раньше, чем он будет фагоцитирован, не потому, что в сыворотке больше лизинов, чем тропинов, а в силу присущей ему способности легко лизироваться; с другим менее лизируемым микробом результаты опыта будут иные. Что же касается разделения тропинов и амбоцепторов, то данные Нейфельда не были подтверждены Савченко, Майковым и др., установившими невозможность разделения этих антител ни фракционированным осаждением сернокислым аммонием, ни нагреванием при различных температурах. Таким образом, тропины представляют собой антитела, возникающие в результате иммунизации.

В усилении фагоцитарного действия иммунных сывороток решающая роль принадлежит тропинам, значение алексина здесь не столь велико. В нормальных же сыворотках небольшие количества нормального амбоцептора в незначительной степени активируют фагоцитоз; алексин играет здесь бóльшую роль, резко усиливая сенсибилизирующее бактерий действие нормальных амбоцепторов. Следовательно, алексин и антитела в фагоцитарном процессе в известных пределах частично заменяют друг друга, что, как известно, имеет место и в реакции гемолиза.

Учение об опсоническом действии сывороток наглядно показало ту тесную связь, которая существует в организме между клеточными и гуморальными факторами в процессах иммунитета. Оно явилось заключительным этапом борьбы клеточной и гуморальной теорий и позволило синтезировать многочисленные наблюдения, полученные на разных путях изучения иммунитета, и, казалось, противоречившие друг другу.

Являются ли антитела единственным фактором, обусловливающим резкое возрастание фагоцитарной активности в иммунном организме? Накопляется все большее количество данных,

свидетельствующих о том, что лейкоциты иммунного животного и сами по себе, без содействия антител, обладают повышенной фагоцитарной активностью.

Выгодчиков и Мануилова в 1930 г. наблюдали отчетливое повышение фагоцитарной деятельности лейкоцитов морских свинок, иммунизированных дифтерийным микробом; это повышение имело место только в отношении дифтерийного микроба, а других микробов эти лейкоциты фагоцитировали не сильнее, чем лейкоциты нормальной свинки.

Метальников и Туманов также наблюдали, что отмытые лейкоциты иммунизированного животного обладают повышенной фагоцитарной активностью и могут при введении нормальному животному создать иммунитет к соответствующему микробу.

Сумбаев (1935) сравнивал фагоцитарную активность лейкоцитов нормальных и иммунизированных животных. Он нашел, что у животных, иммунизированных подкожно, отчетливее выражено повышение фагоцитарной способности у лейкоцитов крови, а у иммунизированных внутрибрюшинно — у лейкоцитов экссудата в полости брюшины.

Лури (1939) изучал фагоцитарную активность макрофагов у иммунных и не иммунных к туберкулезу кроликов. Он нашел при этом, что макрофаги иммунных кроликов проявляют бо̀льшую фагоцитарную активность, но не только в отношении туберкулезной палочки, а также в отношении инертных неживых частиц.

В дальнейших его опытах туберкулезные бациллы вводились нормальным и имунным кроликам, и два дня спустя у этих животных извлекались мононуклеарные фагоциты, содержавшие туберкулезных бацилл. Эти фагоциты помещались в переднюю камеру глаза кроликов. Наблюдения, сделанные через 10—14 дней, показали, что клетки, взятые от нормальных животных, пролиферировали, и в камере, где они были помещены, обнаруживалось много туберкулезных бацилл; в камере, куда были помещены клетки от иммунных животных, не наблюда-

лось пролиферации и обнаруживались лишь единичные туберкулезные бациллы.

Дамаскин (1941) изучал фагоцитоз в различные периоды состояния повышенной чувствительности. Он наблюдал при этом, что фагоцитоз к специфическому антигену повышается при сенсибилизации и остается на достигнутом уровне и при десенсибилизации, возникшей после несмертельного шока. В фазе шока фагоцитарная активность падает в отношении как специфического, так и неспецифического антигена, и это состояние пониженной реактивности сохраняется и в первые часы после шока.

В последние годы вопрос о фагоцитарной активности лейкоцитов был подвергнут подробному изучению в работах Житовой (1946—1948) и Прокофьевой (1949). Они наблюдали специфическое повышение фагоцитарной и бактериостатической активности лейкоцитов кроликов, иммунизированных живой брюшнотифозной культурой, причем это действие наблюдалось в опытах с отмытыми лейкоцитами в отсутствие сыворотки. При изучении динамики изменения реактивности лейкоцитов в процессе иммунизации было обнаружено, что активность лейкоцитов значительно возрастает уже через час после введения вакцины, но это повышение держится недолго и по истечении 48 часов активность лейкоцитов возвращается к норме. При дальнейшей вакцинации активность лейкоцитов не только не возрастала, но наблюдалось и падение ее ниже нормы. Значительное увеличение активности (в 1,5—7,6 раза) наблюдалось через 7—10 дней после окончания иммунизации. В этих работах были отмечены и некоторые особенности иммунных лейкоцитов — их более ранняя, но и более продолжительная поглотительная реакция и их бактериостатическое действие, связанное с фиксацией микробов в их протоплазме и отсутствующее у лейкоцитов неиммунизированных животных.

Повышение фагоцитарной активности в течение первых часов после введения антигена, когда антитела еще не могли образоваться, наблюдала также в опытах с бруцеллезом Анина-Радченко (1949).

Необходимо указать, что некоторые авторы не отмечали разницы в фагоцитарной активности лейкоцитов иммунных и неиммунных животных (Кричевский и Аврех, 1933; Робертсон и Ван-Сант, 1939 и др.).

Учитывая все имеющиеся в настоящее время по этому вопросу материалы, нужно сказать, что повышение активности лейкоцитов иммунного животного, не зависящее от антител, аргументировано большим количеством наблюдений. Особенно убедительны данные о быстром повышении фагоцитарной активности лейкоцитов, наступающем через несколько часов после введения антигена. Так как антитела не могут образоваться в течение этого срока, нужно думать, что здесь имеет место изменение возбудимости самой фагоцитирующей клетки. Идея Мечникова о стимуляции фагоцитов при иммунизации организма получает в этих исследованиях дальнейшее развитие.

X

Долгое время в изучении фагоцитарных процессов основное внимание уделялось микрофагам. Только после установления понятия о ретикуло-эндотелиальной системе в поле зрения исследователей вновь оказались и макрофаги Мечникова.

Те факты и заключения, которые были получены при изучении роли ретикуло-эндотелиальной системы в иммунитете, представляют собой подлинное торжество мечниковских идей. Они свидетельствуют о способности Мечникова правильно оценить даже мало изученные и очень сложные биологические явления и увидеть недоступное взорам других исследователей.

В настоящее время с очевидностью установлено значение макрофагов ретикуло-эндотелиальной системы в иммунитете как органов, с одной стороны, фагоцитарных, а с другой — вырабатывающих антитела.

Нет необходимости излагать современное состояние этого вопроса. Он подробно освещен в монографиях Н. Н. Аничкова и А. А. Заварзина и в работе П. Л. Рубинштейн.

Важно отметить, что установленный Мечниковым факт усиления фагоцитарной активности ретикуло-эндотелиальной системы у иммунизированных животных, долго не привлекавший к себе внимания, был в конце концов полностью подтвержден опытами с пневмококками и менингококками, с сапрофитными бактериями и другими микробами. В специальных исследованиях, в которых рингеровский раствор с микробами пропускался через различные органы, наблюдали, что печень иммунных животных быстро и в большом количестве задерживает пневмококков, в то время как печень неиммунизированных животных задерживает их в незначительной степени. Гистологические исследования показали, что большинство пневмококков пристает к эндотелию капилляров.

Для изучения роли ретикуло-эндотелиальной системы было поставлено громадное количество исследований, причем производились наблюдения за течением инфекции и образованием антител у животных с частично выключенной ретикуло-эндотелиальной системой. Хотя большинство этих исследований дало согласные результаты, все же в опытах с паратифом Бреслау не наблюдалось какого-либо влияния удаления селезенки на течение инфекции.

Некоторое объяснение этого противоречия дает работа Абрамсона и Ростовой (1930). Эти авторы, экспериментируя на мышах с культурой паратифа Бреслау, показали, что выключение ретикуло-эндотелия может либо оказывать, либо не оказывать влияния на инфекцию и иммунитет, в зависимости от путей и времени заражения животного. Так, заражая мышей per os вскоре после удаления селезенки, они наблюдали большую гибель среди оперированных; если же заражение происходило через 80—105 дней после удаления селезенки, то, наоборот, контрольные животные гибли раньше оперированных. Это объясняется викарным развитием лимфатического аппарата брюшины после удаления селезенки. Поскольку именно этот аппарат играет главную роль при заражении per os, повышенное его развитие и определяло резистентность

животных, лишенных селезенки. Но если авторы таким же мышам с давно удаленной селезенкой вводили паратифозных микробов в вену, то мыши погибали в большем количестве, чем контрольные. В этом последнем опыте микробы попадали в организм, минуя гипертрофированный лимфатический аппарат кишечника, и удаление селезенки оказывалось роковым.

В литературе имеются единичные исследования, отрицающие роль ретикуло-эндотелиальной системы в иммунитете к некоторым ультравирусам. Необходимы, однако, дополнительные данные, чтобы судить, насколько закономерны сообщенные в этих исследованиях результаты в отношении большинства вирусов.

Плодотворный путь в изучении роли ретикуло-эндотелиальной системы в иммунитете намечен в недавних работах Покровской, в которых применение цитологического метода позволило наблюдать развитие макрофагальной реакции под влиянием антигена.

Что касается влияния выключения ретикуло-эндотелиальной системы на образование антител, то большинство работ с несомненностью устанавливает понижение выработки различных антител, иногда очень значительное у блокированных и лишенных селезенки животных (Елин с сотрудниками, 1928, и мн. др.). Однако другие авторы (Розенталь и Фишер, 1922, и др.) не отмечают понижения образования антител после блокады, а в некоторых случаях наблюдалось даже повышение выработки преципитинов у блокированных животных.

При учете этих данных необходимо иметь в виду, что неполная блокада может стимулировать, а не выключать деятельность ретикуло-эндотелия и что доза вводимого антигена имеет существенное значение для результатов опыта. Нужно учесть также, что действие блокады или удаления селезенки, тормозящее образование антител, является кратковременным и может не сказаться при последующей иммунизации животного. Повидимому, недостаточное внимание ко всем этим обстоятельствам со стороны различных авторов и объясняет разноречивый характер имею-

щихся по этому вопросу литературных данных. Учитывая все это, можно сделать вполне объективный вывод о несомненной значимости ретикуло-эндотелиальной системы в процессе образования антител. Этот вывод находит подтверждение в опытах изучения образования антител в культурах тканей, богатых ретикуло-эндотелиальными клетками.

Значение ретикуло-эндотелиальной системы не исчерпывается изложенными данными. Анатомическая и функциональная целостность ретикуло-эндотелиальной системы является необходимым условием действия как иммунных сывороток, так и химиотерапевтических препаратов.

Исследованиями, проведенными на разных животных и с разными инфекциями (Колпиковым, 1926, Меерсон, 1927, Лизгуновой, 1928, Лебедевой, 1932, и др.), было показано, что ретикуло-эндотелиальная система управляет эффективностью лекарственного действия химиотерапевтических препаратов.

Необходимо отметить, что представление о ретикуло-эндотелии как о самостоятельной системе подвергнуто серьезной критике Заварзиным. Он указывает на отсутствие прямых доказательств участия ретикуло-эндотелия в обмене веществ и условность критериев, по которым те или другие клетки относятся к ретикуло-эндотелиальной системе. Вместе с тем он признает, что «гораздо определеннее факты, говорящие в пользу участия ретикуло-эндотелия в защитных реакциях и выработке защитных веществ при иммунитете».

Итак, роль ретикуло-эндотелиальной системы в инфекции и иммунитете несомненна и связана, с одной стороны, с фагоцитарной деятельностью ее клеток, а с другой — с их способностью продуцировать антитела. Антитела оказались, как это и предполагал Мечников, производными макрофагов, и замечательно, что это предположение было высказано им не только в отношении подвижных макрофагов, но и тех, которые, по современным воззрениям, входят в состав ретикуло-эндотелиальной системы. Он писал: «Нужно ожидать, что эта функция

(образование антитоксинов) должна принадлежать не только подвижным макрофагам крови и лимфы, но также и макрофагам неподвижным, находящимся в большом числе почти во всех органах». Учение о защитной функции ретикуло-эндотелиальной системы является доказательством правильности этого воззрения.

XI

Все изложенное показывает развитие основных положений фагоцитарной теории Мечникова. Нельзя, однако, забывать, что его исследования в отношении других факторов иммунитета явились большим вкладом в отечественную науку. Хотя Мечников вначале не оценивал в должной мере гуморальных факторов иммунитета, он много внес в их изучение, когда роль этих факторов стала для него несомненной. Мечникова всегда упрекали в том, что он все явления иммунитета сводил к фагоцитозу. Несправедливость этого упрека, против которого он, как указывалось выше, многократно протестовал, явствует и из его работ, посвященных изучению гуморальных факторов иммунитета. Это прежде всего работы о действии организма на токсины, о цитотоксинах, серотерапии и др. В этих исследованиях не только были подвергнуты детальному изучению действия некоторых содержащих антитоксины сывороток, но были установлены факты большой принципиальной важности, послужившие основой для многочисленных дальнейших исследований. Мы кратко остановимся на этих исследованиях Мечникова, так как в иммунологической литературе им уделено мало внимания.

Среди теорий образования антител, привлекающих внимание исследователей до наших дней, одной из первых была теория Бухнера, согласно которой антитоксины образуются из токсинов. Антитоксин, по мнению Бухнера, есть измененный организмом токсин. Эта теория, которой очевидным образом противоречило несоответствие между количеством введенного токсина и образовавшегося в организме антитоксина, была вновь

вытащена на свет в наши дни французским исследователем Рамоном (1936) и немецким исследователем Иорданом (1940). Согласно Рамону, антитоксин образуется из ядра, происходящего из токсина и из веществ самого организма, исключительно гуморальным путем. Согласно Иордану, антитела образуются в организме путем аутокаталитической репродукции антигенных молекул. Эти теории давали основание думать, что антитела могут быть получены вне организма путем различных воздействий на антиген. Не было недостатка в попытках подобного рода. Последняя из них была сделана американским исследователем Паулингом (1940), сообщившим о возможности получения антител путем воздействия антигеном на сывороточный глобулин. Советские исследователи Кузин и Невраева (1947) и др. не подтвердили этих данных.

Мечников еще в конце прошлого столетия изучал вопрос об образовании антител. Исследуя образование столбнячного анатоксина, он точно установил, что различные воздействия на токсин в пробирке не приводят к образованию антитоксина и что антитоксин образуется организмом*. Это положение получило всестороннее подтверждение. Все современные теории образования антител, согласно которым антитела представляют собой глобулин, синтез которого нарушен антигеном, исходят именно из положения, утверждающего, что антитело образуется организмом и притом не из вещества антигена, а только под его воздействием.

Мечников решил и еще один вопрос, весьма существенный для суждения о происхождении антител. Согласно теории Эрлиха, антитела образуются теми клетками, которые чувствительны к антигену и фиксируют его на себе. Это один из краеугольных камней в концепции Эрлиха. Мечников показал неправильность этого положения весьма остроумными опытами. Приготовив спермотоксин (антисыворотку против сперматозоидов)

* Разумеется, отсюда не следует делать вывод о невозможности получения антител синтетическим путем.

иммунизацией морских свинок сперматозоидами кролика, он убедился в том, что этот спермотоксин избирательно действует именно на сперматозоиды, а не на другие клетки. После этого кролики, часть которых кастрировалась, были иммунизированы спермотоксином. Оказалось, что как нормальные, так и кастрированные кролики одинаковым образом образуют антиспермотоксин. Так как у кастрированных кроликов не было в организме чувствительных к спермотоксину клеток, стало очевидным, что антитела образуются вовсе не чувствительными к антигену клетками, а другими клетками организма. Таким образом было опровергнуто одно из основных положений Эрлиха. Как указывалось выше, Мечников точно указал и роль макрофагов в образовании антител, что впоследствии получило полное подтверждение. Нужно подчеркнуть, что Мечников уделил не малое внимание и изучению цитотоксических сывороток, придавая большое значение практическому их использованию. Известные работы Богомольца об антиретикулярной цитотоксической сыворотке (АЦС) целиком базируются на исследованиях Мечникова.

Наконец, нельзя забывать и того, что в изучение филогенеза иммунитета Мечников включил и филогенез гуморальных факторов. Изучая накопление антитоксина у различных животных, он установил, что способность к образованию антитоксина появляется на определенной ступени зоологической лестницы. Беспозвоночные, у которых фагоцитарная реакция против микробов выражена очень отчетливо, не обладают способностью к образованию токсина. Из холоднокровных позвоночных эта способность появляется у кайманов, причем они образуют антитоксин только при содержании их при температуре не ниже 30°. У черепах, у которых токсин столбняка сохраняется месяцами, не происходит образования антител даже при содержании животных при температуре 30°.

Эти факты, впервые установленные Мечниковым, указывают на более позднее филогенетически появление способности к образованию антител в сравнении с фагоцитозом. Эта способ-

ность окончательно закрепляется только у теплокровных позвоночных. Таким образом, применение сравнительно-патологического метода позволило Мечникову создать основы филогенеза и гуморальных факторов иммунитета. Все последующие исследования подтвердили правильность сделанных при этом Мечниковым наблюдений.

Все это свидетельствует о том, что вклад, внесенный Мечниковым в изучение гуморальных факторов иммунитета, весьма значителен.

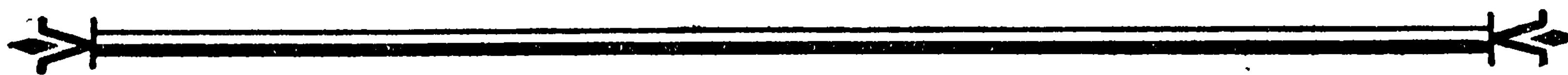
Нет возможности останавливаться на других иммунологических вопросах, в той или другой мере освещенных в работах Мечникова. Они исключительно богаты новыми идеями и новыми фактами. Нельзя все же не отметить, что Мечников впервые установил изменение иммунологической реактивности организма, связанное с возрастом. В 1897 г. он наблюдал, что взрослые крокодилы вырабатывали антитоксин к столбняку в значительно большем количестве, чем молодые. В последующем Сахаров (1908) представил обширные материалы, иллюстрирующие изменения реактивности, связанные с возрастом. Эта проблема успешно изучается сейчас Берманом (1948) и др., и положения, установленные Мечниковым, получают все большее подтверждение и дальнейшее развитие. Учение о местной иммунизации также тесно связано с именем Мечникова. Даже такая новая проблема, как проблема очагового иммунитета, или иммунитета коллектива, имеет связь с наблюдениями Мечникова о распространении туберкулеза среди населения южных степей.

Не все оказалось правильным в высказываниях Мечникова. Неправильным было отождествление комплемента и антител с ферментами, разделение комплементов по происхождению из микро- и макрофагов, отрицание бактерицидности отделяемого слизистых. Но это нисколько не умаляет значения фагоцитарной теории. Хотя при изучении иммунитета были обнаружены, кроме фагоцитоза, многие другие факторы, участвующие в борьбе организма с инфекцией, и учение об иммунитете представляет

собой сейчас большую научную дисциплину, изучающую весьма разнообразные биологические и физиологические явления, созданное Мечниковым до сих пор является основным разделом иммунологии. Фагоцитарная теория стала основой, на которой создавалось здание иммунологической науки. Она продолжает служить могучим стимулом и для исследований настоящего времени. Будучи широчайшим биологическим обобщением, учение Мечникова об иммунитете является доктриной, оплодотворяющей современную науку.

Учение Мечникова оказало решающее влияние не только на дальнейшее развитие иммунологии,— он создатель и микробиологической школы. Почти все русские бактериологи конца прошлого и начала нынешнего столетия и среди них И. Г. Савченко, А. М. Безредка, Л. А. Тарасевич, В. М. Хавкин, П. В. Циклинская, Н. Я. Чистович были учениками Мечникова. Он вместе с Н. Ф. Гамалеей основал первое в России бактериологическое учреждение — Одесскую пастеровскую станцию.

Наша страна чтит имя Мечникова. В связи со столетием со дня его рождения, исполнившимся в 1945 г., Советское правительство решило воздвигнуть в Москве памятник Мечникову, учредить медаль и премии его имени, присуждаемые за выдающиеся научные работы, и стипендии его имени для студентов. Четыре микробиологических института — в Москве, Харькове, Одессе и Уфе — носят имя Мечникова. В них и в других многочисленных научных учреждениях СССР продолжается дело Мечникова, и тысячи наших ученых посвящают свою жизнь прогрессу науки Советской страны, уверенно идущей к величайшей цели, когда-либо стоявшей перед человечеством,— к построению коммунистического общества.



ПРИМЕЧАНИЯ *

[1] Доклад на съезде русских естествоиспытателей и врачей в Одессе в 1883 г. Перепечатывается из сборника статей Мечникова, изданных в 1913 г. издательством «Научное слово» под заглавием: «Сорок лет искания рационального мировоззрения», стр. 206—215. В 1909 г. Мечниковым была напечатана в октябрьском номере журнала «Вестник Европы» (т. V, стр. 441—468) статья под тем же названием: «О целебных силах организма». В ней использован материал одесского доклада и вместе с тем дано изложение дальнейшего развития фагоцитарной теории и ее состояния в то время. *7.*

[2] Хотя Мечников и считал, что фагоцитарная теория является развитием идей целлюлярной патологии (см., напр., стр. 29, 34 и 91 настоящего тома), он понимал, как показывают эти высказывания, ограниченность вирховской концепции. Необходимо учесть, что в то время, когда были опубликованы работы Мечникова, вирховская концепция находилась в периоде своего расцвета и только немногие исследователи (Сеченов) относились к ней критически. Впоследствии Мечников подверг критике теорию воспаления Вирхова (см. «Лекции о сравнительной патологии воспаления». Избр. биол. произв., изд. АН СССР, 1950, стр. 635—636 и 638). *13.*

[3] Имеется в виду поглощение соли мягкотелыми животными. *15.*

[4] Речь идет только о клетках, способных поглощать инородные тела. *16.*

[5] Статья перепечатывается в русском переводе из «Virchow's Archiv», т. XCVI, 1884, стр. 177—195, где она была напечатана под заглавием: Ueber eine Sprosspilzkrankheit der Daphnien. Beitrag zur Lehre über den Kampf der Phagocyten gegen Krankheitserreger». *19.*

[6] Эта точка зрения получила дальнейшее развитие и в последующих работах Мечникова. Вопрос об образовании гигантских клеток при туберкулезе освещен в специальной работе (см. настоящий том, стр. 127, а также прим. 51). *24.*

---

* Цифра, стоящая *в конце* каждого примечания, указывает страницу, к которой оно относится.

[7] Эти данные Мечникова представляют собой первые исследования по экспериментальной эпизоотологии. Нужно отметить, что для Мечникова уже тогда было ясно, что инфицирование патогенным агентом может не сопровождаться ни заболеванием, ни смертью. *30.*

[8] Под термином «Hämitis» Мечников понимает воспаление крови. В «Лекциях о сравнительной патологии», излагая картину, наблюдающуюся при возвратном тифе, он писал: «Мы имеем здесь случай воспалечия, не сопровождаемый диапедезом... Несмотря на отсутствие воспалительного диапедеза, возвратный тиф сопровождается сильным жаром и другими явлениями, указывающими, что мы имеем дело с воспалительной болезнью. Это будет, таким образом, пример воспаления самой крови, род Hämitis» (Избр. биол. произв., изд. АН СССР, 1950, стр. 640). В первоначально опубликованном тексте ошибка: вместо «Hämitis» напечатано «Hémitis» *34.*

[9] См. также стр. 56 настоящего тома, а также прим. 19. *34.*

[10] Статья перепечатывается из журнала «Русская медицина», № 24 и 25 за 1884 г. Эта же работа была напечатана Мечниковым в журнале «Virchow's Archiv», т. XCVII, 1884, стр. 502—526. *37.*

[11] Способность сибиреязвенных бацилл противостоять фагоцитозу обусловлена их вирулентностью. *39.*

[12] Трубочка содержала культуру. В конце прошлого столетия бактерийные культуры часто называли вирусом, ядом. *41.*

[13] Этот факт ярко иллюстрирует условия, в которых приходилось работать ученым в царской России. Мечников, в то время ученый с крупным именем, не имеет возможности использовать для важного опыта необходимое количество животных. Вполне понятно, что оппоненты Мечникова поспешили использовать это обстоятельство в полемических целях. Мечников ответил им в работе «О борьбе клеток против рожистого стрептококка» (см. настоящий том, стр. 70). Вместе с тем он подчеркнул те исключительно неблагоприятные условия, в которых он работал (см. стр. 105 настоящего тома). *43.*

[14] Предположение Мечникова о возможности предохранительных прививок против туберкулеза получило полное подтверждение. Путем длительного многолетнего выращивания туберкулезных бактерий на среде с желчью была получена авирулентная туберкулезная культура, получившая название BCG (бацилл Кальмета-Герена), обладающая свойством вакцинировать против туберкулеза. Прививки этой культурой делаются через рот. *44.*

[15] Светлое поле, описываемое здесь Мечниковым, является капсулой микроба. Капсулы в то время еще не были изучены и не было известно, что они содержат вещества, препятствующие фагоцитозу. *48.*

[16] Впоследствии было установлено, что фагоциты не уничтожают поглощенных ими гонококков. *54.*

[17] В журнале «Berliner klinische Wochenschrift», № 52, стр. 815 за 1883 г., приводятся выдержки из отчета немецкой комиссии, изучавшей холеру в Египте. В этих выдержках указывается, что комиссия наблюдала 50 больных глазными болезнями. У этих больных отмечались два различных процесса: «один из них, более злокачественный, был обусловлен микробом, весьма сходным и даже идентичным гонококку. При втором заболевании, значительно менее опасном, в гное регулярно обнаруживались очень маленькие бациллы». В настоящее время трудно сказать, к какому именно заболеванию относилась вторая форма. Возможно, что это была трахома, а маленькие бациллы являлись осложнением основной инфекции. *55.*

[18] Влияние температуры на фагоцитоз изучалось впоследствии многими исследователями. Было установлено, что для поглощения фагоцитами микробов имеет значение вязкость протоплазмы; температурный коэффициент фагоцитоза возрастает при температурах, вызывающих уменьшение вязкости. Было установлено также, что температурный оптимум фагоцитоза соответствует температуре тела животного у теплокровных и колеблется в широких пределах у холоднокровных животных (см. Зильбер Л. Основы иммунологии, М., 1948, стр. 413). *58.*

[19] Влияние температуры на инфекционный процесс после работ И. И. Мечникова многократно изучалось многими исследователями. При изучении различных инфекций были получены неоднозначные результаты. Например, Вальтер («Врач» 1890) наблюдал благоприятное действие температуры при диплококковой инфекции, а Фриде (Журн. микроб., эпид. и иммунол., 15, 1935) — неблагоприятное при возвратном тифе. Однако, согласно Мечникову, и нельзя ожидать благоприятного влияния температуры во всех случаях. При некоторых инфекциях искусственное повышение температуры с успехом применяется в качестве средства лечения (прогрессивный паралич; Розенблюм, 1876, Вагнер-Яурег, 1918—1920). *59.*

[20] Вопрос этот был подвергнут Мечниковым специальному изучению в работе «О борьбе фагоцитов при возвратном тифе» (см. настоящий том, стр. 111). *61.*

[21] Работа впервые опубликована в журнале «Annales de l'Inst. Pasteur», 1887, № 1, стр. 42—49, под заглавием: «Sur l'atteпuation des bactéridеs charbonneuses dans le sang des moutons réfractaires». Эта работа была выполнена И. И. Мечниковым на Одесской бактериологической станции, основанной 12 июня 1886 г., директором которой он состоял. Помощниками его были Н. Ф. Гамалея и Я. Ю. Бардах (см. Гамалея Н. Ф. Два отрывка из воспоминаний бактериолога, М., 1940; Щастный С. М. И. И. Мечников и Одесский бактериологический институт его имени [1886—1926], Одесса, 1926). *66.*

[22] Термостаты д'Арсонваля — термостаты, употреблявшиеся в конце прошлого и начале нынешнего столетия, в которых постоянная температура

поддерживалась горячим воздухом, циркулирующим в медных трубках, помещенных на внутренних стенках прибора. *67*.

[23] В этой работе Мечников впервые установил явление ослабления сибиреязвенных микробов иммунной сывороткой. Объяснение этому факту пришло значительно позже, когда было установлено, что антитела, еще неизвестные во время опубликования этой работы, могут превращать вирулентную R-форму сибиреязвенных бацилл в невирулентную S-форму. *69*.

[24] Работа впервые опубликована в журнале «Virchow's Archiv», т. CVII, 1887, стр. 209—249, под заглавием: «Ueber den Kampf der Zellen gegen Erysipelkokken. Ein Beitrag zur Phagocytenlehre». *70*.

[25] Речь идет о больнице в г. Одессе. *76*.

[26] Предположение о том, что рожа вызывается особым стрептококком (Str. erysipelatis), не получило подтверждения. *79*.

[27] В литературе имеются данные, указывающие на способность макрофагов поглощать в некоторых случаях кокковые формы микробов (см. Робертсон и Ван-Сант (Journ. Immunol , т. XXXVII, 1937, стр. 577). О подобных случаях пишет и Мечников (см. стр. 88 настоящего тома). *83*.

[28] См. прим. 18 и 19. *85*.

[29] Методика Мечникова, применявшего чистые культуры туберкулезных бактерий, была, конечно, гораздо более совершенной. *90*.

[30] Это высказывание Мечникова свидетельствует о том, что он был сторонником инфекционной теории происхождения рака. Более подробно он развил свои взгляды на природу рака в статье «Международное совещание в Париже по вопросу о раковых опухолях») «Русское слово», 27/X, 1910 г.). *91*.

[31] См. прим. 2. *91*.

[32] Вопросу о роли фагоцитов в борьбе с возвратным тифом посвящено специальное исследование Мечникова (см. настоящий том, стр. 111). *97*.

[33] Упреки Баумгартена и других в телеологичности и витализме фагоцитарной теории были явно недобросовестны. Мечников в книге «Лекции о сравнительной патологии воспаления» критикует «как пример наиболее искренне высказанного мнения» высказывание Френкеля, приписывающего лейкоцитам «чувства, мысли и действия, род психической деятельности». Далее он пишет: «Витализм и одухотворение, несправедливо приписываемые теории фагоцитов, должны быть поставлены в упрек скорее моим противникам, утверждающим, что психические акты самих животных представляют нечто совсем отличное от простейших явлений, свойственных низшим организмам» (Избр. биол. произв., изд. АН СССР, 1950, стр. 645; см. также стр. 554—555 и стр. 619 настоящего тома). *98*.

[34] Это высказывание Мечникова свидетельствует о понимании им невозможности сводить биологические закономерности к физико-химическим. *99*.

[35] Здесь и везде дальше выражение «Этот архив» относится к «Virchow's Archiv», в котором была напечатана настоящая работа. *99.*

[36] См. прим. 16. *100.*

[37] Эта работа напечатана в «Русской медицине» за 1884 г., № 3, 4, 5 и 6. Эта же работа напечатана в 1883 г. в «Arbeiten aus d. Zool. Inst. zu Wien», т. V, вып. 2, стр. 141—168. *103.*

[38] Работа впервые напечатана в «Virchow's Archiv», т. CIX, 1887, стр. 176—192, под заглавием: «Ueber den Phagocytenkampf beim Rückfalltyphus». *111.*

[39] К тому времени уже было известно, что обезьяны могут быть заражёны возвратным тифом. *112.*

[40] См. прим. 18. *123.*

[41] В настоящее время представляется очевидным, что теория патогенеза возвратного тифа не может быть создана без учета реакции организма как целого на инфекцию спирохетами возвратного тифа и без учета роли нервной системы в этом процессе. *124.*

[42] Это пожелание Мечникова было осуществлено затем многочисленными исследователями (начиная с его помощника по Одесской пастеровской станции Бардаха), которые изучали влияние экстирпации селезенки на течение инфекционного процесса и выработку иммунитета (см. статью «Фагоцитарная теория И. И. Мечникова», стр. 693—695) настоящей книги). *126.*

[43] Объяснение Мечниковым патогенеза возвратного тифа встретило возражения со стороны Габричевского, показавшего, что исчезновение спирохет из крови в конце приступа обусловлено растворяющим действием антител, получивших название спирохетолизинов. В дальнейшем, главным образом работами Левадити и Рише, было установлено, что спирохеты последующих приступов устойчивы к антителам, возникающим во время предыдущих приступов, что обусловлено отличиями в антигенной структуре спирохет различных приступов. Превращение чувствительных форм в устойчивые происходит во время апирексии у тех спирохет, которые находятся в областях организма, защищенных от действия антител, например, в центральной нервной системе, куда антитела проникают с трудом (Бушке и Кроо). Эти спирохеты, размножившись, и вызывают рецидивы. С каждым последующим приступом иммунитет организма становится более полноценным и распространяется на большее количество рецидивных рас, что и приводит к выздоровлению. *126.*

[44] Работа впервые напечатана в журнале «Virchow's Archiv», т. CXIII, 1888, стр. 63—94, под заглавием: «Ueber die phagocytäre Rolle der Tuberkelriesenzellen». *127.*

[45] Наблюдения Коха над образованием спор туберкулезной палочкой оказались ошибочными. Эта бактерия спор не образует. *128.*

[46] Этот замысел Мечниковым не был осуществлен, и под этим заглавием им не было опубликовано впоследствии какой-либо обобщающей учение о фагоцитах работы. Но подобные обобщающие работы публиковались им неоднократно под другими заглавиями. Повидимому, название «Биология фагоцитов» Мечников счел впоследствии не вполне удовлетворительным. *129.*

[47] В настоящее время данные электронной микроскопии подтвердили наличие у туберкулезной палочки оболочки, толщина которой достигает 0,03 μ. *132.*

[48] Мечников, так же как и Кох (см. прим. 45), принимал за споры образуемые туберкулезной палочкой гранулы. *133.*

[49] В настоящее время возбудитель туберкулеза носит название Mycobacterium tuberculosis. *134.*

[50] Эти массы наблюдали при разрушении туберкулезных бацилл также Метальников (Журн. эксп. биол. и мед., 1927, № 18) и Любарский (Вопросы туберкулеза, т. XI, 1928). Гамалея полагал, что эти массы представляют собой меланин (Биологические процессы разрушения бактерий, М., 1934, стр. 58). *143.*

[51] Взгляды Мечникова на механизм иммунитета при туберкулезе получили впоследствии полное подтверждение (см. Шпанир Ф. Л. Механизм иммунитета при туберкулезе в связи с проблемой разрушения бацилл Коха, Одесса, 1930). *147.*

[52] См. прим. 50. *148.*

[53] Трактовка Мечниковым роли гигантских клеток при туберкулезе вызвала возражения Вейгерта (Fortschr. d. Medizin, 1888), сводившиеся в основном к утверждению недоказанности переваривающей способности фагоцитов и действия гигантских клеток на живых бацилл. Мечников опроверг все возражения Вейгерта в специальной статье, напечатанной в «Annales de l'Inst. Pasteur», 1888, № 2, стр. 604, под заглавием: «Réponse à la critique de M. Weigert. Au sujet des cellules géantes de la tuberculose. *154.*

[54] Эта работа впервые напечатана в «Virchow's Archiv», т. CXIV, 1888, стр. 465—492, под заглавием: «Ueber das Verhalten der Milzbrandbakterien im Organismus. Beitrag zur Phagocytenlehre». Это — последняя работа, сделанная Мечниковым на пастеровской станции в Одессе. Тяжелые условия, в которых находилась наука в царской России, вынудили Мечникова уехать во Францию, где он остался до конца своей жизни, работая в Пастеровском институте в Париже. *159.*

[55] Эти соображения Мечникова о соотношении индукции и дедукции и об ограниченности одного индуктивного метода интересно сопоставить с соответствующим высказыванием Энгельса. В книге «Диалектика природы» Энгельс писал: «Индукция и дедукция связаны между собою столь же необходимым образом, как синтез и анализ. Вместо того чтобы односторонне превозносить одну из них до небес за счет другой, надо стараться при-

менять каждую на своем месте, а этого можно добиться лишь в том случае, если не упускать из виду их связь между собою, их взаимное дополнение друг друга.—По мнению индуктивистов, индукция является непогрешимым методом. Это настолько неверно, что ее, казалось бы, надежнейшие результаты ежедневно опрокидываются новыми открытиями» (стр. 180, 181, изд. 1950 г.). Это сопоставление (равно как и примеры неполноценности одного индуктивного метода, приводимые Энгельсом и Мечниковым) показывает, что Мечников правильно оценивал значение индукции и дедукции в научном мышлении. *182.*

[56] Из лаборатории Баумгартена в Кенигсберге вышли в 1889 г. еще две диссертации, направленные против фагоцитарной теории: Фаренгольпа — посвященная изучению иммунитета лягушек к сибирской язве и Чаплевского — посвященная изучению иммунитета к сибирской язве голубей. Мечников ответил на обе эти диссертации статьей, напечатанной в «Annales de l'Inst. Pasteur», 1889, № 3, стр. 1—6, под заглавием: «Deux travaux du laboratoire de M. Baumgarten, dirigés contre la théorie des phagocytes. Revue critique». В этой статье Мечников подверг беспощадной критике методику работы, применявшуюся в лаборатории Баумгартена, и с очевидностью показал ложность выводов, основанных на неполноценных опытах. Критика Чаплевского была продолжена и в специальной работе Мечникова «Сибирская язва голубей» (см. настоящий том, стр. 201). *185.*

[57] Эта работа впервые опубликована в «Annales de l'Inst. Pasteur», 1889, № 3, стр. 289—303, под заглавием: «Etudes sur l'immunité. 1 mém. Immunité des lapins contre le bacille du rouget des porcs». *186.*

[58] Это высказывание Мечникова является доказательством понимания им сложности механизмов иммунитета и несправедливости упреков тех исследователей, которые утверждали, что Мечников объясняет иммунитет только фагоцитозом. *186.*

[59] Это мнение Беринга оказалось неверным. *186.*

[60] Речь идет о «Трудах Зоологического института» в Вене, где в 1883 г. была опубликована работа Мечникова: «Исследования о внутриклеточном пищеварении у беспозвоночных». *197.*

[61] Эта работа впервые опубликована в журнале «Annales de l'Inst. Pasteur», 1890, № 4, стр. 65—87, под заглавием: «Etudes sur l'immunité. 2 mém. Le charbon des pigeons». *203.*

[62] В настоящее время эта задача не представляет больших трудностей. Изолирование как лейкоцитов, так и бактерий производится при помощи особого прибора, носящего название микроманипулятора. *221.*

[63] См. прим. 58. *224.*

[64] Работа впервые опубликована в журнале «Annales de l'Inst. Pasteur, 1890, № 4, стр. 193—212, под заглавием: «Etudes sur l'immunité. 3 mém. Le charbon des rats blancs». *229.*

[65] Роль питания в восприимчивости к инфекции доказана сейчас многочисленными исследованиями (см. Зильбер Л. Основы иммунитета, М., 1948, стр. 49, и Perla a. Marmorston. Natural resistance and clinical medicine, 1941, стр. 885). *230.*

[66] Наблюдения Мечникова, что введенный в иммунный организм микроб размножается в нем в течение некоторого времени, получили подтверждение во многих исследованиях. Советскими исследователями Эльбертом (Журн. микробиол. и иммунобиол., т. VII, 1930, стр. 197), Берманом (Арх. биол. наук, т. LX, 1939, вып. 1), Троицким (Журн. микроб., эпид. и иммунол., 1942, № 3—4) и др. детально изучена динамика освобождения иммунного организма от введенных бактерий. Нужно отметить, что переживание микробов в невосприимчивом организме было доказано Мечниковым и для вибриона Мечникова. *239.*

[67] Иммунитет к сибирской язве изучался после Мечникова многими исследователями, подтвердившими решающую роль фагоцитов в механизме этого иммунитета Кромарти, Уатсон, Блум и др. в недавних исследованиях (Journ. inf. dis., т. LXXX, 1947, вып. 1 и 2) изучали течение сибиреязвенной инфекции как на восприимчивых (мыши, морские свинки и др.), так и на невосприимчивых (крысы, собаки) животных. Они пришли к заключению, что основной защитный механизм организма обусловлен воздействием на микробов сибирской язвы вещества, вырабатываемого лейкоцитами и препятствующего микробу образовать капсулу. *248.*

[68] Работа впервые опубликована в журнале «Annales de l'Inst. Pasteur», 1890, № 5, стр. 465—478, под заглавием: «Etudes sur l'immunité. 4 mém. L'immunité des cobayes vaccinés contre le vibrio Metchnikovii». *251.*

[69] Мечников наблюдал в этих опытах агглютинацию вибрионов специфической сывороткой. Реакция агглютинации в то время (1890 г.) еще не была изучена. *260.*

[70] Впоследствии было показано, что скучивание и иммобилизация вибрионов (агглютинация) обусловлены антителами. *261.*

[71] В последующем было точно доказано наличие в искусственно иммунизируемом организме антитоксинов, нейтрализующих токсины бактерий. Так как это нейтрализующее действие наиболее резко выражено у так называемых экзотоксинов, мало устойчивых к температуре, а описываемые Мечниковым опыты были поставлены с убитой нагреванием культурой, содержащей эндотоксин, Мечников не мог обнаружить антитоксического действия иммунных сывороток. *264.*

[72] Работа впервые напечатана в журнале «Annales de l'Inst. Pasteur», 1892, № 6, стр. 289—320, под заглавием: «Etudes sur l'immunité. 5 mém. L'immunité des lapins vaccinés contre le microbe du hog-choléra». Приложения к этой работе, напечатанные при первом опубликовании ее,

носят протокольный характер, а существо их изложено в тексте; поэтому в настоящем издании эти приложения не помещены. *269.*

[73] Для получения точных сравнительных данных было необходимо производить засевы одного и того же количества бактерий. Петля крови, взятая от различных погибших животных, могла содержать различные количества бактерий. *275.*

[74] Результаты этих опытов обусловлены тем, что культура была взята в нетитрованной дозе и, повидимому, во взятом количестве содержалось несколько смертельных доз. Так как антитела к эндотоксинам обладают слабой нейтрализующей силой, они не могли нейтрализовать эндотоксин, содержащийся во взятом в опыт количестве культуры. *276.*

[75] В то время не делали резких различий между вакцинацией и серопрофилактикой и в понятие «вакцинация» включали любой способ искусственного предохранения организма от инфекции с помощью микробов или специфических сывороток. *281.*

[76] Это положение Мечникова наиболее демонстративно подчеркивает ту большую роль, котсрую он отводил в инфекционном процессе макроорганизму. *291.*

[77] Когда Мечниковым была закончена эта работа, еще не были известны опсонины, антитела, действующие на микробов и способствующие фагоцитозу. В соответствии с этим нуждаются в коррективах и выводы Мечникова из этой его работы. Однако и предположение Мечникова о повышенной реактивности лейкоцитов иммунного организма также получило подтверждение в ряде исследований (см. статью «Фагоцитарная теория И. И. Мечникова», стр. 690—691 настоящей книги). *292.*

[78] Работа впервые напечатана в журнале «Annales de l'Inst. Pasteur», 1896, № 9, стр. 433—461, под заглавием: «Etudes sur l'immunité. 6 mém. Sur la destruction extracellulaire des bactéries dans l'organisme». *293.*

[79] Бактерицидное действие лейкоцитарных продуктов было впоследствии доказано Шатенфро и др. *316.*

[80] Эта бацилла (Serratia kielensis), являющаяся разновидностью чудесной палочки (Serratia marcescens), представляет собой сапрофита, встречающегося в воде и почве. Название «красная бацилла» дано вследствие ее способности образовывать красный пигмент *316.*

[81] Работа напечатана в журнале «Annales de l'Inst. Pasteur», 1891, № 5, стр. 479—486, под заглавием: «Sur la propriété bactéricide du sang de rat». Авторы — И. Мечников и Э. Ру. *325.*

[82] Впоследствии было показано наличие в сыворотках нормальных животных особых веществ β-лизинов, избирательно действующих на бацилл сибирской язвы и на сенную палочку. Сводку этого вопроса см. в монографии Petterson A. Die Serum-Lisine und die antibakterielle Immunität gegen die davon beeinflussten Mikroben, Jena, 1934. *332.*

[83] Работа напечатана в журнале «Journ. of Pathol. a. Bacter», т. I, 1892, стр. 13—20, под заглавием: «On aqueous humour, microorganisms and immunity». *333.*

[84] Работа напечатана в журнале «Annales de l'Inst. Pasteur», 1894, № 8, стр. 529—589, под заглавием: «Sur l'immunité et la réceptivité vis-à-vis du choléra intestinal». Она является четвертым сообщением, посвященным изучению холеры, которые печатались под общим заглавием «Recherches sur le choléra et les vibrions». *344.*

[85] Возбудитель холеры в конце прошлого столетия часто называли, имея в виду его форму, холерной запятой, бациллой-запятой и т. п. *344.*

[86] Вибрион, выделенный Паскалем от нехолерного больного и оказавшийся нехолерным. *347.*

[87] Вариант холерного вибриона, полученный Ивановым при воздействии faeces брюшнотифозного больного на холерного вибриона. *347*

[88] В 1893 г. Мечниковым были поставлены опыты, в которых добровольцы выпивали холерные культуры. В одном случае эти опыты привели к серьезному заболеванию. *347.*

[89] Речь идет об опытах Гастерлика. *348.*

[90] Все эти опыты были предприняты Мечниковым после того, как он поставил соответствующий опыт на самом себе. О. Н. Мечникова пишет об этих опытах следующее: «...он решил сделать опыт над самим собой и выпил холерную культуру. К счастью, это вовсе не вызвало у него заболевания, а только возбудило сомнения в специфичности вибриона. Ввиду этого отрицательного результата он согласился повторить опыт над своим помощником Лятапи и вновь получил такой же результат. Это подало ему мысль, что, может быть, вибрион в культурах вне организма ослабевает и служит вакциной против свежего ядовитого микроба. Тогда уже совершенно спокойно согласился он сделать опыт над другим молодым человеком (Жюпиль) предложившим свои услуги, и дал ему выпить очень старую культуру. Каково же было его изумление и отчаяние, когда у того появились несомненные симптомы болезни... Илья Ильич в смертельной тревоге не чувствовал в себе силы пережить фатального исхода. Больной, к счастью, выздоровел. Этот трагический опыт доказал несомненную специфичность холерного вибриона» (Мечникова О. Н. Жизнь Ильи Ильича Мечникова, М., 1926, стр. 125, 126). *349.*

[91] Размножение микробов в воде, согласно современным данным, возможно только в условиях высокой температуры и значительного содержания в воде органических веществ. *353.*

[92] Необходимо отметить, что другие исследователи показали возможность вакцинации против холеры через рот. Савченко и Заболотный иммунизировали себя приемом внутрь убитой холерной культуры и затем выпили живую культуру холерного вибриона. Ни один из них не заболел

холерой («Русский врач», 1893, № 20). Впоследствии метод вакцинации через рот против кишечных инфекций был разработан Безредкой. *361.*

[93] Теория Петенкофера объясняла некоторые эпидемические процессы состоянием почвы и, в частности, уровнем почвенных вод. Возбудители кишечных инфекций становятся, по Петенкоферу, болезнетворными для жителей определенной местности, когда эти микробы пройдут в почве данной местности особый процесс созревания, что может иметь место далеко не в каждой почве. Эта «локалистическая» теория была опровергнута бактериологическими данными, показавшими, что вирулентные культуры возбудителей кишечных инфекций могут вызвать заражение людей в любой местности и для этого нет необходимости в каком-либо «созревании». *363.*

[94] Изложенные в этом разделе исследования Мечникова о симбиозе и антагонизме микробов послужили основой для изучения роли этих процессов при инфекции и привели в наши дни к созданию учения об антибиотиках. *369.*

[95] Как выше указывалось, позднейшие исследования выяснили, что вибрион Массауа не является холерным, но вместе с тем было показано, в полном согласии с данными Мечникова, что взятые им в опыт животные не болеют холерой при заражении их вирулентными холерными культурами. В дальнейших опытах с кроликами Мечниковым были также использованы вибрионы Массауа, но вместе с тем были поставлены опыты и с истинным холерным вибрионом. *373.*

[96] См. прим. 75 *394.*

[97] Изложенные в этом разделе опыты явились одной из первых попыток использовать антагонизм микробов с целью лечения инфекционного заболевания. В. А. Манасеин (1871), А. Г. Полотебнов (1872) изучили целебное действие плесневого грибка (Penicillium) и применили его в клинике. *403.*

[98] Объяснение Мечниковым эндемичности холеры особенностями кишечной флоры населения не получило подтверждения при дальнейшем изучении этого вопроса. *409.*

[99] Работа впервые напечатана в «Annales de l'Inst. Pasteur», 1896, № 10, стр. 257—282, под заглавием: «Toxine et antitoxine cholérique». Соавторами этой работы являются Е. Ру и Торелли-Салимбени. *415.*

[100] Согласно современным данным, холерный вибрион не производит растворимого токсина, но содержит эндотоксин, освобождающийся при аутолизе вибрионов в культуре. Способность образовывать растворимый токсин присуща штамму Эль-Тор, выделенному в Африке в 1905 г. из кишечника паломника, погибшего от дизентерии. Этот штамм обладает и гемолитическими свойствами. Большинство исследователей относят вибрион Эль-Тор к нехолерным. *421.*

[101] Сывороточное лечение холеры не нашло практического применения, хотя некоторые авторы сообщали о полученных ими весьма активных противохолерных сыворотках. Так, Шурупов (1909) иммунизацией лошади щелочным экстрактом холерных культур получил сыворотку, обладавшую ясным нейтрализующим действием в отношении холерного эндотоксина. Эта сыворотка, однако, не была широко использована в терапевтических экспериментах. *438.*

[102] Работа впервые напечатана в «Русск. архиве патолог., клинич. медиц. и бактериол.», т. IV, 1897, вып. 4, стр. 26. *445.*

[103] О роли различных факторов иммунитета в защите организма см. также статью «Фагоцитарная теория И. И. Мечникова», стр. 659 настоящей книги. *445.*

[104] Попытки получить антитела in vitro продолжаются до наших дней. Паулинг, исходя из своей теории образования антител, пытался получить антитела воздействием антигена на сывороточный глобулин. Советские исследователи Кузин и Невраева (Биохимия, 1947, № 12, стр. 47) не подтвердили данных Паулинга. *447.*

[105] Вопрос о месте образования антитоксина и других антител изучался многими исследователями. В настоящее время, в согласии с данными Мечникова, установлено, что антитела образуются макрофагами ретикуло-эндотелиальной системы. В последние годы представлены доказательства образования антител в лимфоцитах. *453.*

[106] Первым сообщением является напечатанная выше работа: «Исследования над происхождением антитоксинов». *455.*

[107] Работа впервые напечатана в журнале «Annales de l'Inst. Pasteur», 1898, № 12, стр. 81—90, под заглавием: «Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines. 2 mém. Influence du système nerveux sur la toxine tétanique». *455.*

[108] Многие исследователи пытались определить те вещества мозговой ткани млекопитающих, которые нейтрализуют столбнячный и другие токсины. Согласно современным данным, эти вещества являются липоидами. *457.*

[109] Это положение Мечникова получило подтверждение во всех дальнейших исследованиях: клетки мозга, действительно, не образуют антител. Однако центральная нервная система, являясь могучим координатором физиологических функций организма, оказывает существенное влияние на процессы иммунитета, в том числе и на образование антитоксина. *462.*

[110] Конгресс в Будапеште состоялся в 1894 г. Ру на юбилее И. И. Мечникова в следующих выражениях вспоминал о его выступлении на этом конгрессе: «До сих пор я так и вижу вас на будапештском конгрессе 1894 г., возражающим вашим противникам: лицо горит, глаза сверкают, волосы спутались; вы походили на демона науки, но ваши слова, ваши неопровер-

жимые доводы вызывали рукоплескания аудитории. Новые факты, сначала казавшиеся в противоречии с фагоцитарной теорией, вскоре приходили в стройное сочетание с нею. Она оказалась достаточно широкой, чтобы примирить сторонников гуморальной теории с защитниками клеточной» (Мечникова О. Н. Жизнь Ильи Ильича Мечникова, стр. 129). *465.*

[111] Работа впервые напечатана в «Annales de l'Inst. Pasteur», 1898, № 12, стр. 263—272, под заглавием: Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines. 3 mém. Toxines tétaniques et leucocytes. *466.*

[112] Конгресс в Лондоне состоялся в августе 1891 г. Мечников посвятил этому конгрессу специальную статью: «La théorie de phagocytes au Congrès hygiénique de Londres», напечатанную в журнале «Annales de l'Inst. Pasteur», 1891, № 5, стр. 534—542. На этом конгрессе дискуссия велась вокруг докладов Ру — в пользу фагоцитарной теории и Беринга — в пользу гуморальной теории. Выступление Мечникова приковало к себе всеобщее внимание. «Он говорил с такой страстью, что всех воспламенил. Мне кажется, что с сегодняшнего дня теория фагоцитов приобрела много новых друзей»,— писал Ру об этом выступлении Мечникова (Мечникова О. Н. Жизнь Ильи Ильича Мечникова, стр. 122). *466.*

[113] См. прим. 110. *466.*

[114] Конгресс в Москве состоялся в 1897 г. Мечников сделал на нем два доклада — о воздействии лейкоцитов на токсины и о чуме. Французский ученый Нокар, бывший на этом конгрессе, писал О. Н. Мечниковой по поводу этого доклада: «Не верьте ни слову из того, что говорит вам Илья Ильич. Он имел безумный успех. Несколько свободная форма его сообщений была одним из условий к этому, до такой степени чувствовалась убежденность его увлечения. Он был подобен сибилле на треножнике» (Мечникова О. Н. Жизнь Ильи Ильича Мечникова, стр. 133). *467.*

[115] После работ Мечникова связывание (адсорбция) лейкоцитами столбнячного и дифтерийного токсинов наблюдалось многими авторами, но механизм разрушения токсина лейкоцитами остается неясным и в настоящее время. Безредкой была показана способность лейкоцитов поглощать плохо растворимые соли мышьяка. *475.*

[116] Работа впервые напечатана в журнале «Annales de l'Inst. Pasteur», 1900, № 14, стр. 1—12, под заглавием: «Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines. 4 mém. Sur la spermatoxine et l'antispermatoxine. *477.*

[117] Новые данные показывают возможность воспроизведения активного и пассивного иммунитета к столбнячному (и ботулиническому) токсину и при введении его субокципитально и субдурально (см. Матвеев и сотр. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1947, № 23, стр. 6 и Журн. микроб., эпид. и иммун., т. VI, 1949, стр. 31). *478.*

[118] Данные Мечникова, приведенные в этой работе, имели существенное значение для дальнейшего изучения вопроса о месте и способе образования антител. Согласно теории Эрлиха, антитела образуются клетками, чувствительными к антигену. Рецепторы этих клеток, фиксирующие антиген, избыточно образующиеся в клетке и отрывающиеся от нее в ток крови, и являются антителами. Мечников показал, что спермотоксин, избирательно действующий на сперматозоидов и не поражающий других клеток, вызывает и в кастрированном организме образование антитоксина. Таким образом, в противоположность взглядам Эрлиха, антитела образуются и нечувствительными к антигену клетками. *485.*

[119] Работа впервые напечатана в журнале «Annales de l'Inst. Pasteur», 1900, № 14, стр. 402—414, под заглавием: «Recherches sur l'action de l'hemotoxine sur l'homme». Соавтором этой работы является А. М. Безредка. *490.*

[120] В дальнейшем данные о благоприятном терапевтическом действии противолепрозной сыворотки не получили подтверждения. *492.*

[121] Настоящая работа устанавливает принципиально важное для учения о цитотоксинах положение о том, что слабые дозы цитотоксинов вызывают повышение активности соответствующих клеточных элементов. Это положение послужило фундаментом для дальнейшей разработки учения о цитотоксинах и попыток его практического применения. Для лечения же проказы этот путь оказался бесперспективным. *500.*

[122] В первоначально опубликованном виде работа имеет приложение, иллюстрирующее гематологическими данными полученные результаты. *501.*

[123] Работа впервые напечатана в журнале «Терапевтическое обозрение», 1912, № 21, стр. 581. Соавтором работы является А. М. Безредка. *502.*

[124] Это в высшей степени важное принципиальное положение впервые сформулировано И. И. Мечниковым и А. М. Безредкой. *502.*

[125] Работа впервые напечатана в «Annales de l'Inst. Pasteur», 1913, № 27, стр. 597—606, под заглавием: «Les vactinations antitiphiques». Соавтор—А. М. Безредка. На русском языке публикуется впервые. Эта работа представляет собою 3-е сообщение на эту же тему. Первые два были напечатаны в «Annales de l'Inst. Pasteur», 1911, № 25, стр. 193 и 865. Основные результаты этих двух работ представлены в статье, опубликованной на русском языке в «Терапевтическом обозрении» (настоящий том, стр. 496). *509.*

[126] Подобный вывод не может быть столь категоричным в отношении человека, у которого тифозные бактерии могут длительное время переживать в желчном пузыре. Это обстоятельство и ограничило возможность применения сенсибилизированных вакцин, предложенных Безредкой. Однако основная идея, положенная в основу работ Мечникова и Безредки о противотифозных прививках — преимущество живых вакцин и необходимость испытания эффективности вакцин на восприимчивых животных,— получила впоследствии полное признание. *519.*

[127] Работа напечатана в «Kolle u. Wassermann's Handbuch der pathogenen Mikroorganismen», т. II, ч. 1, 1913, стр. 655, под заглавием: «Die Lehre von den Phagocyten und deren experimentellen Grundlagen». Это последняя подробная сводка учения о фагоцитарной теории, напечатанная Мечниковым. В 1914 г. в «Kraus u. Levaditi Handbuch der Immunitätsforschung und experimentellen Therapie», т. I, стр. 124, Мечниковым была напечатана «История учения о фагоцитах» (Geschichte der Phagocytenlehre), но в ней на 6 страницах помещены главным образом данные исторического характера. *520.*

[128] Необходимо отметить, что Мечникову были неизвестны работы Панума и Розера. В своей книге «Невосприимчивость в инфекционных болезнях» он пишет (стр. 549): «Я должен признаться, что брошюры Розера оставались мне неизвестными в течение многих лет и только в 1889 г. я узнал о них. . В начале моих исследований относительно выздоровления и иммунитета я также не был знаком и с вышеприведенными статьями Панума...». Однако как Панум, так и Розер только в самой общей форме высказали мысль о том, что лейкоциты могут служить для разрушения микробов, и не подтвердили ее каким-либо экспериментальным материалом. *522.*

[129] Современные исследования устанавливают наличие в амебах ряда других ферментов. *531.*

[130] Воззрения А. Вейсмана, о котором пишет Мечников, отличались крайней неустойчивостью. До того как он выдвинул реакционную теорию «вечности зародышевой плазмы», Вейсман защищал противоположные представления и, в частности, возможность возникновения клеток из неклеточной бластемы. Конкретные наблюдения Вейсмана, о которых идет речь, были опровергнуты А. Ковалевским и Ван-Риисом. В настоящее время советская исследовательница О. Б. Лепешинская представила обширные доказательства размножения клеток не только путем деления, но и путем развития из живого вещества. Эти исследования, показавшие, что жизнь начинается не только с клетки, опровергают положение Вирхова «всякая клетка от клетки» и, с другой стороны, подтверждают положение Энгельса о том, что самые низшие существа представляют собою не более как простые комочки белкового вещества, обнаруживающие все существенные явления жизни. См. О. Б. Лепешинская. «Происхождение клетки из живого вещества и роль живого вещества в организме». *540.*

[131] Этому вопросу посвящено специальное исследование Мечникова «О мышечном фагоцитозе», напечатанное в «Zentralbl. f. Bakteriol.», 1882. *541.*

[132] В настоящее время установлено, что лейкоциты содержат целый ряд ферментов (см. статью «Фагоцитарная теория И. И. Мечникова», настоящий том, стр. 680). *556.*

[133] Характер действия антител (фиксаторов) не выяснен в точности и до настоящего времени. Представление о том, что антитела являются ферментоподобными веществами, вызывает ряд возражений. *561.*

[134] В оригинале «nicht zusagen». *564.*

[135] Мечников посвятил специальную работу критике данных Кристмас-Диркинг-Гольмфельда. Она напечатана в журнале «Fortschritte der Medizin», т. V, 1887, стр. 541. *570.*

[136] Вопрос о происхождении комплемента до сих пор остается нерешенным. *588.*

[137] Мечников устанавливает здесь приоритет Савченко в открытии опсонинов, что обычно приписывается Райту, предложившему самый термин «опсонин». Наблюдения Савченко, о которых здесь идет речь, были сделаны с иммунными сыворотками. Вещества иммунных сывороток, способствующие фагоцитозу, были названы тропинами. Относительно тождества и различия комплемента, опсонинов и тропинов см. З и л ь б е р Л. Основы иммунологии, 1948, стр. 414. *589.*

[138] Речь идет о книге, в которой впервые была напечатана эта работа: «Handbuch der pathogenen Mikroorganismen». *598.*

[139] См. прим. 138. *613.*

[140] См. прим. 137. *616.*

[141] При культивировании лейкоцитов лейкемической крови было показано, что из них получается тканевая культура клеток фибробластического типа. Эти клетки не отличаются от таких же клеток, вырастающих из кусочков соединительной или ретикулярной ткани (Тимофеевский и Беневоленская, 1927 и др.). *626.*

[142] Впоследствии и в слюне было открыто ферментоподобное вещество, названное лизоцимом и действующее бактерицидно в отношении многих бактерий. Впервые подобное вещество было обнаружено в курином белке русским исследователем Лащенковым в 1909 г. *628.*

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

Маркс К. 647, 654
Энгельс Ф. 647, 650—651, 654, 673, 714, 715, 723
Ленин В. И. 647, 654
Сталин И. В. 647, 654

Абелу 408
Абель 601, 671
Абрагам 491
Абрамсон 701
Аврех 700
Адо 682, 686, 688
Александер 123
Альбрехт 121, 125
Англа 542
Анина-Радченко 699
Аничков Н. Н. 676, 700
Антонов 123
Ардэн-Дельтейль 507
Арнинг 491, 496
Арнольд 138, 151, 153, 626
[Атиас] Athias 550
Афанасьев 271
Ашер 601, 602, 605—607

Бабеш 74, 82, 108
Байль 591, 602, 689
Бальбиани 107, 154
Банти 197
Бардах Я. Ю. 106, 711, 713
Бари В. де 407, 408
Барыкина 693
Батайон 545
Баумгартен 89—101, 104, 107, 112, 120, 121, 128, 129, 145, 146, 148, 149. 151—154, 160, 167, 169, 183, 184, 204, 205, 662—665, 712, 715
Бачелли 17
Безредка А. М. 468, 475, 499, 509, 621, 638, 646, 672, 675, 708, 719
Белинский В. Г. 647
Бельфанти 478
Беневоленская 724
Бенеден 138
Бенетато 693
Бердников 554
Беринг 186, 232, 234, 236, 237, 239, 248, 251—253, 257, 264, 270, 275, 297, 325—327, 343, 417—419, 431, 438, 445, 447, 467, 468, 470, 477, 478, 598, 614, 666, 668, 669, 671, 715, 721
Берлезе 541
Берман 707, 716
Бернар Ноэм 527
Берсон 654
Бесс 665
Бессон 573, 574
Бехер 590
Билэ 70
Бинц 60
Бирш-Гиршфельд 70
Биттер 160—162, 165, 173, 174, 176, 177, 179, 180, 665

Биццонеро 107
Блум 716
Блюменталь 471
Бляхштейн 345
Богомолец А. А. 674, 688, 706
Бокгардт 53, 661
Больрайдис 688
Бордэ 263, 304, 478, 479, 557, 558, 563, 576, 585, 588, 589, 601, 603, 604, 606, 608, 609, 611, 618, 670, 681, 695
Борхель 306, 471, 473, 478, 485
Боткин С. П. 56, 469, 647
Брандт А. Ф. 60, 662
Брейнинг 316
Брефельд 21, 131
Бригер 388, 492, 493
Бриско 604
Броун 9
Буавен 682
Бумм 100
Бургер 55
Бутлеров А. М. 647
Бухнер 33, 185, 188, 196, 260, 336, 405, 466, 467, 584, 585, 667, 669, 670, 704
Буцци 491
Бушар 251, 467, 591, 666
Бушке 713
Быков К. М. 694
Бэйль 589, 621
Бютчли 22

Вагнер 665
Вагнер-Яурег 711
Валенца 551
Валлгрен 576
Валле 548, 572
Вальдейер 70
Вальтер 711
Вальяр 343, 382, 451, 452, 458, 474, 572, 671, 689
Ван-Сант 700, 712
Ванэй 542
Васильев 62—64, 662
Вассерман 295, 311, 388, 394, 455, 456, 458, 463, 470, 473, 474, 477, 591, 610, 614, 669, 672
Вейгерт 147, 148, 477. 662, 664, 714
Вейль 576, 621
Вейнберг 547
Вейсман 19, 539, 540
Вельд ван де 590
Венсан 474, 572, 636
Вериго 289, 306
Вернер 138
Вернике 595—597
Верних 57
Вильдштетер 687
Винер 416
Вирхов 13, 29, 71, 91, 99, 124, 638, 651, 657, 709
Владимиров 671
Войно 76
Войт 196
Воке 494
Володчиков 698
Воронин 674
Выгодчиков 693
Высокович В. К. 92, 95, 100—107, 121, 180, 197, 662, 663, 666
Вюртц 371

Габричевский 633, 634, 662, 681, 695, 713
Гален 8, 10
Галлопо 492, 494, 498, 501
Гамалея Н. Ф. 47, 65, 264, 334, 352, 388, 416, 615, 660, 662, 708, 711, 714
Гамбургер 590
Ганау 121
Ганземан 548
Ганзен 131
Гарнье 601, 671

Гастерлик 348, 357, 718
Гверини 640
Гезней 677
Гейденрейх 57, 132
Гельме 546
Генкин 669
Генухтен ван 548
Георгиевский 591, 619
Герцен А. И. 647
Гесс 154, 163, 172, 187, 194, 197, 204, 213, 231, 239, 244, 570
Гибберт 187
Гильдебрандт 185, 665
Гиппократ 7—9
Гирке 636
Глей 479
Гойер 568
Головкова 693
Голодец 692, 693
Гольджи 154
Гольдшейдер 306
Гофман 59, 106, 123, 125
Гравиц 47, 153
Грам 214
Грубер М. 178, 298, 310, 416, 417, 613
Гуарниери 154
[Гуген-Шмидт] Hugen-Smidt 628
Гутман 125
Гюнтер 115, 118

Давыдовский И. В. 678
Давэн 182
Дамаскин 699
Дамш 52
Даниш 672
Дарвин Ч. 654
Дауэн 369
Дегио 492, 494
Дейтч 610, 672
Делезен 497
Делоней 680, 682
Дембинский 580
Дени 467, 584, 589, 615, 616, 620, 669, 695
Денюсэ 74
Дженнер 652
Дзержговский 462
Добролюбов Н. А. 647
Доброхотова 677
Домени 554
Донат 554
Дорошевский 113
Дуглас 589, 695
Дунбар 297, 316, 352, 353
Дунгери 478
Дюбо 688
Дюкастель 494, 499, 501
Дюкло 409
Дюргем 565

Елин 702

Жангу 585, 588, 589, 603
Жерар 688
Жибье 46
Живаго Н. Л. 646
Житова 699
[Жуковский] Joukowsky 550
Жюлен 138

Заболотный Д. К. 357, 369, 370, 389
Заварзин А. А. 700, 703
Зеленский 107
Зильбер Л. А. 711, 716, 724
Зобернгейм 383, 388, 598
Иванов 634, 718
Ивановский Д. И. 651
Инман 590
Иордан 705
Исаев 295, 296, 299, 310, 311, 617, 669

Кальмет 447
Камус 479
Кантакузен 311, 388, 497, 601, 607, 609, 613, 619

Капитан 408
Караваев 540
Карбоне 478
Карг 197
Карлинский 372
Карнуа 138
Карпов 676
Карраскилла 491, 492, 496
Картер 114
Кебнер 52
Кельш 354
Кентек 669
Кеслер 590
Кетл 677
Китазато 264, 270, 343, 363, 364, 366, 388, 445, 470, 614, 668
Китт 204, 205, 207
Клаус 19, 197
Клебс 70, 153, 234, 235
Клейн 136, 617
Клейненберг 657
Клемперер 270, 355, 357, 362, 363, 369, 388
Клинг 556, 586
Кнорр 471, 477
Коберт 474
Ковалевский А. О. 107, 126, 540, 541, 543, 545, 567, 647, 723
Ковалевский В. О. 647, 654
Коллери 543
Колпиков 703
Конгейм 82, 110, 663, 681
Копелов 693
Корнелий 20
Корниль 54, 74, 82, 88, 90, 271, 623, 661
Коротнев А. А. 540
Коршун 554, 555
Коссель 479
Коуэн 551
Кох 31—33, 37—39, 44—46, 49—53, 55, 57, 62, 64, 71, 74, 75, 87, 89, 99, 111, 114, 115, 124, 127—129, 140, 143, 145, 153, 173, 218, 246, 333, 346, 347, 369, 388, 394, 403, 406, 658, 660, 661, 664, 666, 713, 714
Краус 550
Кристмас-Диркинг-Гольмфельд 153, 154, 231, 232, 239, 570, 724
Кричевский 700
Кромарти 716
Кроо 713
Крукенберг 526
Крутицкий 160
Кузин 705, 720
Кун 511
Курлов 189
Кюнс 135, 141, 155, 157

Лаверан 578, 615
Лаверд 491—493, 496
Ланггапс 552
Лангерганс 106, 123, 125
Ландштейнер 478, 554
Лащенков 724
Лаэр 154
Лебедева М. Н. 703
Лебер 563
Левадити 555, 590, 602—607, 634, 636, 713
Левит 590
Лейден 56
Лейдиг 19, 20
Лекленш 572
Лёклэ 615, 616, 672, 695
Лео 232
Лепешинская О. Б. 723
Леффлер 230, 235, 246, 248, 327
Либеркюн 565
Лион 368
Листер 12, 526, 666
Литтен 57
Лионнэ 355

Лиунова 703
Ловдовский М. Д. 681
Ломоносов М. В. 654
Лоос 544
Лоран 316
Лувен 467
Лури 698
Луц 132
Лысенко Т. Д. 649
Любарский 714
Любарш 154, 173, 176, 197, 204, 205, 213, 218, 219, 233, 247, 248, 622, 666
Любимов 111
Лятани 316, 356, 718

Мадд 685
Майков 697
Мак-Кечин 682
Максимов 626
Максимович К. М. 661
Мальво 588. 589
Мамуровский 633
Манасеин В. А. 719
Мануйлова 698
Мари 463, 468, 470
Маринеско 547, 550
Марино 595—597
Маркс 609—611, 672
[Марморстон] Marmorston 716
Маршан 467, 550, 576, 626
Маршиафави 154
Массар 263, 288, 563, 681
Массоль 354
Матвеев 721
Маттеи ди 187—195, 197, 203, 248, 269, 666
Мачинский 547
Медведева 688
Меерсон 703
Мелких 575, 633, 634
Менделеев Д. И. 647
Менил 311, 533, 535, 543, 578, 580, 607, 615
Менкин 678
Метальников 693, 698, 714
Мечников И. И. 93, 95, 101—104, 174, 296, 327, 417, 425, 432, 434, 475, 503, 522, 526, 544, 549, 555, 558. 566, 567, 569, 571, 575, 593, 595, 607, 614, 630, 632, 645—648, 650, 651, 653—674, 677, 679, 681, 686—688, 694, 695, 700, 701, 703—724
Мечникова О. Н. 181, 334, 447, 657, 718, 721
Микел 677
Минх 114
Мичурин И. В. 647, 649
Моракс 463, 473
Моргенрот 479, 554, 555, 557, 558, 588
Моро 408
Мочутковский 57, 112, 114
Мульцер 636
Мускатблит 146, 185
Мутон 529—533
Муттермильх 590
Мюзам 409
Мюллер 10
Мюллер И. 538
Мюллер Р. 306

Невраева Н. А. 705, 720
Негр 507
Нейман 677
Нейссер 51, 52, 492, 640, 661
Нейфельд 560, 590, 616, 696, 697
Нелисс 548
Ненцкий 406
Неттер 350
Нетцель 540
Никати 369
Николль 421, 433

Ниренштейн 533
Нисл 550
Ниссен 251—253, 257, 297
Ниттис де 595—597
Нокар 130, 721
Нутталь 160, 165—167, 173—180, 196, 205, 207, 336, 665, 666
Нэгели 13, 153, 652

Овсянников Ф. В. 661
Огата 326, 330
Ольденбургский Александр 113
Омлер 204
Опплер 408
Орр 551
[Осипов] Ossipoff 550
Островская 693
[Оше] Auché 492

Павлов И. П. 647, 649, 650, 694
Павловский 154, 675
Пажэ 680
Пальмирский 370
Пампукис 195
Панум 522, 723
Парацельз 8
Паскаль 718
Пастер 12, 39, 55, 66, 67, 94, 182, 189, 190, 191, 591, 651, 653
Паулинг 705, 720
[Перля] Perla 716
Перронгито 204
Перэ 376, 542, 543, 545
Петерман 330
Петерсон 586, 587, 620, 717
Петри 409
Петрушки 160, 161, 167—169, 173, 175, 176, 178, 179, 183, 184, 187, 218, 219, 665
Петтенкофер 363, 403, 405, 719
Пинто 192, 193
Пирогов Н. И. 647
Подвысоцкий 674
Подрес 154
Покровская 702
Полотебнев А. Г. 719
Понфик 106, 111, 623
Попова М. А. 646, 682, 686
Портье 475
Порше 548, 549
Правдич-Неминский 693
Прокофьева 699
Пучков 692, 693
Пфейффер 252, 255, 257, 263, 264, 294, 315—318, 320, 321, 388, 394 417—419, 421, 431, 434, 437, 467, 584, 585, 588, 599—601, 608—611, 615, 617, 618, 666, 669—672
Пфеффер 524, 525, 563, 569
Пфлюгер 34, 56, 57
Пюнья 551

Райспел 551
Райт 589, 616, 695, 724
Раковица 565
Рамон 705
Ранвье 551, 623
Рейно 507
Реклингаузен 681
Ренон 577
Ренсом 417—419, 425, 427, 431
Рибберт 107, 154, 172, 197, 333, 548, 577, 629, 666
Риис ван 540, 541, 723
Римпау 590
Римпо 696
Риндфлейш 637
Рисс 21
Рич 69
Рише 713
Робертсон 700, 712
Рогович 571, 666
Роже 234, 253, 261, 335, 340, 467, 591, 666

Розенбах 79
Розенблюм 711
Розенталь 702
Розер 522,723
Ростова 701
Роше 634
Ру Э. 67, 130, 200, 203, 205, 271, 341, 458, 463, 465, 468, 469, 471, 473, 475, 478, 485, 668, 671, 672, 719—726
Рубинштейн Д. Л. 700
Руденко 330
Руже 572
Руль 543
Руффер 571
Ршле 153

Савченко И. Г. 327, 352, 357, 554, 560, 561, 575, 580, 584, 589, 598, 634, 673, 683, 691, 695—697, 708, 718, 724
Саиго 548
Салимбени 451, 465, 469, 601, 611, 614, 620
Сальмон 271
Салюса 352
Санарелли 345—347, 350, 352, 607, 669
Сахаров 707
Селяндер 271, 272, 274, 276, 286, 287
Сеченов И. М. 647, 649, 709
Сиденгам 8
Сиротинин 674, 676
Скадовский 67
Скшиван 577
Строганов 76
Судакевич 89, 154, 551, 633
Сулима 576
Сумбаев 698
Сэджгер 677

Такаки 455, 456, 458, 463, 470, 610, 672
Тарасевич Л. А. 554, 556, 561, 673. 708
Теплов 677
Терра 540
Тертулиан 10
Тимирязев К. А. 647
Тимофеевский 724
Титова 692
Торелли-Салимбени 719
Трапезников 333, 665
Троицкий 716
Туманов 698
Турнер 677
Туссен 653
Тюиллье 190, 191

Уатсон 716
Уленгут 636
Унна 89, 132
Уоллер 681
Уэлл 344
Уэллс 684

Фальк 43
Фаминцын А. С. 661
Фаренгольц 665, 715
Фезер 230
Фейгина С. Я. 646
Фелейзен 74—76, 78, 81, 84, 630
Ферран 357
Финклер 56
Фишер 702
Флемминг 135
Флюгге 71, 72, 101, 102, 107, 160, 162, 165, 179—183, 218, 258, 665
Фокер 38
Франк 233, 238, 239, 243, 247, 248, 325, 666
[Франка] Franca 550
Френкель 234, 235, 238, 298, 712
Френцель 57
Фриде К. А. 711
Фриш 70
Фрош 271

Функ 618

Хаан де 590
Хавкин В. М. 221, 388, 667, 708
Ханкин 326, 329, 337
Хекма 590
Хемли 677
Химмель 582
Хюппе 161, 415

Целли 154
Ценковский 67, 105, 107
Циглер 73, 74, 82, 110, 151, 153, 571, 626, 662
Циклинская П. В. 708
Цисбрук 416
Цитрон 591, 610, 619
Цужитани 529

Чаплевский 204, 205, 213, 214, 225, 248, 665, 715
Челяковский 525—527, 529
Черникова 685
Черноруцкий 687
Чернышевский Н. Г. 647
Чистович Н. Я. 579, 666, 683, 689, 708

Шаврова 693
Шатемесс 271
Шамберлан 67
Шаррен 234, 253, 261, 335, 340, 591, 615, 666
Шатенэ 468
Шаттенфро 577, 586, 717
Шелтема 82
Шиммельбуш 367
Шкляревский 681
Шнейдер 565, 587
Шово 40, 653
Шолль 416
Шор 60, 61, 662
Шоттелиус 195
Шпанир Ф. Л. 714
Шренк А. И. 661
Штал 524, 563, 569
Шталь 9
Штер 564
Штраус 204, 230, 235, 327, 371
Штраух А. А. 661
Штриккер 108, 109
Штрубе 57
Шукевич 619
Шульце М. 58
Шурупов 720
Шютц 154, 195, 196

Щастный С. М. 711

Эвальд 368
Эльберт 716
Эммерих 187—195, 197, 203, 247, 269, 666
Эммлер 205
Энглед 550
Эндерлен 330
Эрлих 48, 53, 62, 63, 77, 132, 134, 150, 264, 312, 470, 477, 479, 527, 557, 558, 582, 584, 588, 673, 705, 706, 722
Эрман 636

Язухара 326, 330



СОДЕРЖАНИЕ

О целебных силах организма 7
О грибковом заболевании дафний 19
Об отношении фагоцитов к бациллам сибирской язвы 37
Ослабление сибиреязвенных бактеридий в крови невосприимчивых баранов 66
О борьбе клеток против рожистого стрептококка 70
О борьбе фагоцитов при возвратном тифе 111
О фагоцитарной роли гигантских клеток при туберкулезе 127
О бактериях сибирской язвы в организме 159
Исследования по иммунитету. Сообщение первое. Невосприимчивость кроликов к возбудителю краснухи свиней 186
Исследования по иммунитету. Сообщение второе. Сибирская язва голубей 203
Исследования по иммунитету. Сообщение третье. Сибирская язва белых крыс 229
Исследования по иммунитету. Сообщение четвертое. Иммунитет морских свинок, вакцинированных против вибриона Мечникова 251
Исследования по иммунитету. Сообщение пятое. Иммунитет кроликов, вакцинированных против микроба хогхолеры 269
Исследования по иммунитету. Сообщение шестое. О внеклеточном разрушении бактерий в организме 293
О бактерицидном свойстве крови крыс 325
О водянистой влаге, микроорганизмах и иммунитете 333
Иммунитет и восприимчивость к кишечной холере 344
Холерный токсин и антитоксин 415
Исследования над происхождением антитоксинов 445
Исследования о влиянии организма на токсины. Сообщение второе. Влияние нервной системы на столбнячный токсин 455
Исследования о влиянии организма на токсины Сообщение третье. Столбнячный токсин и лейкоциты 466

Исследования о влиянии организма на токсины. Сообщение четвертое О спермотоксине и антиспермотоксине 477
Исследования действия гемотоксина на человека 490
К вопросу о противотифозных прививках 502
О противотифозных прививках 509
Учение о фагоцитах и его экспериментальные основы 520

Приложения

От редакции 645
Л. А. Зильбер. Фагоцитарная теория И. И. Мечникова . . . 647
Примечания 709
Именной указатель 725

Печатается по постановлению
Редакционно-издательского совета
Академии Наук СССР

*

Редактор издательства *Е. И. Редин*
Технический редактор *А. А. Киселева*
Корректор *В. К. Гарди*

*

РИСО АН СССР № 4508. Т-07829. Издат. № 2975. Тип. заказ № 1243. Подп. к печ. 15/X 1951 г. Формат бум. 70×92[1]/[16]. Печ. л. 53,82+12 вкл. Бум. л. 23. Уч.-издат. 37. Тираж 6000. Цена в переплете 30 руб.

2-я тип. Издательства Академии Наук СССР
Москва, Шубинский пер., д. 10

ОПЕЧАТКИ И ИСПРАВЛЕНИЯ

Стр.	Строка	Напечатано	Должно быть
22	11 св.	больших	больных
88	1 и 3 сн.	лепрозорные	лепрозные
89	2 и 6 св.	лепрозорных	лепрозных
219	11 сн.	микрофаг	макрофаг
227	10 св.	Микрофаг	Макрофаг
227	14 и 15 сн.	микрофаг	макрофаг
553	2 сн.	микрофагов	макрофагов
712	4 сн.	554—555	562—563
712	»	619	627
713	22 св.	693—695	701—703
716	19 сн.	1890	1891
717	18 сн.	690—691	698—699
717	16 сн.	1896	1895
720	12 св.	659	667
722	9 сн.	496	502
723	1 сн.	680	688
726	13 св.	Борхель	Борель
726	26 св.	Володчиков	Выгодчиков
729	1 св.	Лиунова	Лизгунова

И. И. Мечников. Вопросы иммунитета.

И. И. МЕЧНИКОВ

ВОПРОСЫ ИММУНИТЕТА



30 руб